

Shingrix

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Pó Liofilizado para suspensão injetável

+ Diluente

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Shingrix

vacina herpes-zoster (recombinante)

APRESENTAÇÃO

Shingrix é apresentada em embalagens contendo 1 frasco-ampola de pó liofilizado para suspensão injetável (antígeno gE) e 1 frasco-ampola de suspensão injetável (adjuvante AS01_B).

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Após reconstituição, 1 dose (0,5 mL) contém 50 microgramas de antígeno gE¹ com adjuvante AS01_B².

¹ Glicoproteína E (gE) do vírus varicela zoster (VVZ) produzida pela tecnologia do DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês (CHO).

² O sistema adjuvante AS01_B de propriedade da GlaxoSmithKline é composto pelo extrato da planta *Quillaja saponaria* Molina, fração 21 (QS-21) (50 microgramas) e 3-O-desacil-4'-monofosforil lipídico A (MPL) de *Salmonella minnesota* (50 microgramas).

Excipientes:

Pó liofilizado (antígeno gE):

sacarose, polissorbato 80, fosfato de sódio monobásico di-hidratado e fosfato de potássio dibásico.

Suspensão (sistema adjuvante AS01_B):

dioleoil fosfatidilcolina, colesterol, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monobásico e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Shingrix é indicada para a prevenção de herpes zoster (HZ) em:

- Adultos com 50 anos ou mais;
- Adultos com 18 anos de idade ou mais com risco aumentado de HZ.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia contra o Herpes zoster (HZ) e a Neuralgia Pós-herpética (PHN)

Dois estudos de eficácia de Shingrix, de fase III, controlados por placebo e cegos para os observadores foram realizados em adultos ≥ 50 anos, com 2 doses administradas com 2 meses de intervalo:

- ZOE-50 (Zoster-006): Coorte Total Vacinada (CTV) de 15.405 indivíduos ≥ 50 anos que receberam pelo menos uma dose de Shingrix (N=7.695) ou placebo (N=7.710).

- ZOE-70 (Zoster-022): CTV de 13.900 indivíduos com idade ≥ 70 anos que receberam pelo menos uma dose de Shingrix (N=6.950) ou placebo (N=6.950).

Os estudos não foram concebidos para demonstrar eficácia em subgrupos de indivíduos frágeis, incluindo aqueles com múltiplas comorbidades, embora esses sujeitos não tenham sido excluídos dos estudos.

Dois estudos de fase III, controlados por placebo e cegos para observadores que avaliaram a eficácia de Shingrix foram realizados em adultos com IC ≥ 18 anos, com 2 doses administradas com intervalo de 1 a 2 meses:

- Zoster-002: CTV de 1.846 indivíduos com transplantes autólogos de células-tronco hematopoiéticas (TCTHa) que receberam pelo menos uma dose de Shingrix (N=922) ou placebo (N=924) 50-70 dias após o transplante, 21,3% (Shingrix) e 20,5% (placebo) dos indivíduos receberam pelo menos um tratamento imunossupressor (IS) (por uma duração de pelo menos um dia) do TCTH até 30 dias após a Dose 2 (CTV). A proporção de indivíduos por doença subjacente foi: 53,1% (Shingrix) e 53,4% (placebo) para mieloma múltiplo (MM) e 46,9% (Shingrix) e 46,6% (placebo) para outro diagnóstico.

- Zoster-039: CTV de 562 indivíduos com doenças hematológicas malignas que receberam pelo menos uma dose de Shingrix (N=283) ou placebo (N=279) durante um curso de terapia contra câncer (37%) ou após o curso completo de terapia contra câncer (63%). A proporção de indivíduos por doença subjacente foi: 70,7% (Shingrix) e 71,3% (placebo) para MM e outras doenças, 14,5% (Shingrix) e 14,0% (placebo) para linfoma de células B não Hodgkin (LCBNH) e 14,8% (Shingrix) e 14,7% (placebo) para leucemia linfocítica crônica (LLC).

Estes estudos não foram projetados para avaliar o impacto do uso concomitante da terapia do IS na eficácia da vacina ou para avaliar o impacto de tratamentos específicos do IS na eficácia da vacina. A maioria dos receptores de vacinas não estavam sob a terapia do IS no momento da vacinação (veja acima). Nem todos os tipos de terapias do IS foram utilizados nas populações estudadas.

A incidência de casos de HZ e PHN, bem como a eficácia da vacina, foram avaliadas na Coorte Total Vacinada modificada (CTVm, ou seja, excluindo indivíduos que não receberam a segunda dose da vacina ou que tiveram um diagnóstico confirmado de HZ dentro de um mês após a segunda dose).

Shingrix diminuiu significativamente a incidência de HZ em comparação com o placebo em:

- adultos ≥ 50 anos (Zoster-006): 6 versus 210 casos de HZ
- adultos ≥ 70 anos (análise agrupada de Zoster-006 e Zoster-022): 25 versus 284 casos de HZ;
- adultos ≥ 18 anos com TCTHa (Zoster-002): 49 versus 135 casos de HZ;
- adultos ≥ 18 anos com malignidades hematológicas (Zoster-039): 2 versus 14 casos. A eficácia da vacina foi calculada post-hoc.

Os resultados da eficácia da vacina são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Eficácia de Shingrix contra HZ (CTVm)

Idade	Shingrix	Placebo	Eficácia da vacina
-------	----------	---------	--------------------

(anos)	Número de sujeitos avaliados	Número de casos HZ	Taxa de incidência por 1000 pessoas ano	Número de sujeitos avaliados	Número de casos HZ	Taxa de incidência por 1000 pessoas ano	(%) [IC 95%]
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 agrupado e 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*** (Indivíduos que receberam TCTHa #)							
≥ 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 de malignidade hematológica #)							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	87,2**** [44,2; 98,6]

IC Intervalo de confiança

* Em um período médio de seguimento de 3,1 anos

** Durante um período médio de seguimento de 4,0 anos

Os dados em indivíduos ≥ 70 anos de idade são provenientes das análises pré-especificadas de ZOE-50 e ZOE-70 (CTVm), pois essas análises fornecem as estimativas mais robustas para a eficácia da vacina nesta faixa etária.

***Ao longo de um período médio de seguimento de 21 meses

****O cálculo VE foi realizado após o hoc; período médio de seguimento de 11,1 meses # profilaxia antiviral em consonância com o padrão local de cuidado foi permitido.

Aproximadamente 13.000 indivíduos com condições médicas subjacentes, incluindo condições associadas a maior risco de HZ, foram inscritos em ZOE-50 e ZOE-70. Análise pós-hoc da eficácia contra HZ confirmada realizada em pacientes com condições comuns (doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença arterial coronariana, depressão ou diabetes mellitus), indica que a eficácia da vacina está alinhada com a eficácia geral do HZ.

Shingrix diminuiu significativamente a incidência de PHN em comparação com placebo em:

- adultos ≥ 50 anos (ZOE-50): 0 vs. 18 casos;
- adultos ≥ 70 anos (análise agrupada de ZOE-50 e ZOE-70): 4 vs. 36 casos;
- adultos ≥ 18 anos com TCTHa (Zoster-002): 1 vs. 9 casos.

Tabela 2: Eficácia de **Shingrix** contra PHN

Idade (anos)	Shingrix			Placebo			Eficácia da vacina (%) [IC 95%]
	Número de sujeitos avaliados	Número de casos de PHN*	Taxa de incidência por 1000 pessoa ano	Número de sujeitos avaliados	Número de casos de PHN	Taxa de incidência por 1000 pessoas ano	
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]
Zoe-50 agrupado e 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****(Indivíduos que receberam TCTHa#)							
≥ 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 foi definida como dor associada ao zoster classificada como ≥ 3 (em uma escala 0-10), persistindo ou aparecendo mais de 90 dias após o início da erupção cutânea zoster usando zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)

IC Intervalo de confiança

** Em um período médio de acompanhamento de 4,1 anos

***Ao longo de um período médio de acompanhamento de 4,0 anos

Os dados em indivíduos ≥ 70 anos de idade são provenientes das análises pré-especificadas de ZOE50 e ZOE-70 (CTVm), pois essas análises fornecem as estimativas mais robustas para a eficácia da vacina nesta faixa etária.

****Ao longo de um período médio de acompanhamento de 21 meses

§ Não significativo estatisticamente

foi permitida profilaxia antiviral em consonância com o padrão local de cuidado

O benefício de **Shingrix** na prevenção da PHN pode ser atribuído ao efeito da vacina na prevenção de HZ. Uma nova redução da incidência de PHN em indivíduos com HZ confirmado não pôde ser demonstrada devido ao número limitado de casos de HZ no grupo vacinal.

No quarto ano após a vacinação, a eficácia contra o HZ foi de 93,1% (IC de 95%: 81,2; 98,2) e 87,9% (IC de 95%: 73,3; 95,4) em indivíduos com idade ≥ 50 anos (ZOE-50) e com idade ≥ 70 anos (agrupamento de ZOE-50 e ZOE-70), respectivamente. A duração da proteção além de 4 anos está sendo investigada.

No Zoster-002, durante um período de acompanhamento que começa 1 mês após a dose 2 (ou seja, corresponde a aproximadamente 6 meses após o TCTHa) até 1 ano após o TCTHa, quando o risco de HZ é maior, a eficácia contra o HZ é de 76,2% (IC de 95%: 61,1; 86,0).

Eficácia contra outras complicações relacionadas ao HZ que não sejam PHN

As complicações relacionadas ao HZ avaliadas (exceto PHN) foram: vasculite por HZ, doença disseminada, doença oftálmica, doença neurológica incluindo acidente vascular cerebral e doença visceral.

Na análise agrupada de ZOE-50 e ZOE-70, **Shingrix** reduziu significativamente as complicações relacionadas ao HZ em 93,7% (IC de 95%: 59,5; 99,9) e 91,6% (IC de 95%: 43,3; 99,8) em indivíduos com idade ≥ 50 anos (1 vs. 16 casos) e indivíduos ≥ 70 anos (1 vs. 12 casos), respectivamente. Não foram relatados casos de doença visceral ou acidente vascular cerebral (AVC) durante esses estudos.

No Zoster-002, **Shingrix** reduziu significativamente as complicações relacionadas ao HZ em 77,8% (IC de 95%: 19,0; 96,0) em receptores de TCTHa ≥ 18 anos (3 vs. 13 casos).

Além disso, no Zoster-002, **Shingrix** reduziu significativamente as hospitalizações relacionadas ao HZ em 84,7% (IC de 95%: 32,1; 96,6) (2 vs. 13 casos).

Efeito de **Shingrix** na dor associada ao HZ

No ZOE-50 e no ZOE-70, houve uma tendência geral de dor menos severa relacionada ao HZ em indivíduos vacinados com **Shingrix** em comparação com o placebo. Como consequência da alta eficácia vacinal contra a HZ, um baixo número de casos foi acumulado e, portanto, não foi possível tirar conclusões firmes sobre esses objetivos de estudo.

Em indivíduos ≥ 70 anos com pelo menos um episódio HZ confirmado (ZOE-50 e ZOE-70 agrupados), **Shingrix** reduziu significativamente o uso e a duração da medicação para dor relacionada ao HZ em 39,0% (IC95%: 11,9; 63,3) e 50,6% (IC95%: 8,8; 73,2), respectivamente. A duração mediana do uso de medicamentos para dor foi 32,0 e 44,0 dias no grupo **Shingrix** e placebo, respectivamente.

Em indivíduos com pelo menos um episódio HZ confirmado, **Shingrix** reduziu significativamente o escore médio máximo de dor versus placebo durante todo o episódio HZ (média = 3,9 vs. 5,5, valor-P = 0,049 e média = 4,5 vs. 5,6, valor P = 0,043, em sujeitos ≥ 50 anos (ZOE-50) e ≥ 70 anos (ZOE-50 e ZOE-70 agrupado), respectivamente). Além disso, em indivíduos ≥ 70 anos (ZOE-50 e ZOE-70 agrupados), **Shingrix** reduziu significativamente o escore pior máximo de dor versus placebo durante todo o episódio HZ (média = 5,7 vs. 7,0, valor P = 0,032).

O escore de carga de doença (BOI) incorpora a incidência de HZ com a gravidade e duração da dor aguda e crônica relacionada a HZ durante um período de 6 meses após o início da erupção cutânea.

A eficácia na redução do BOI foi de 98,4% (IC95%: 92,2; 100) em indivíduos ≥ 50 anos (ZOE-50) e 92,1% (IC95%: 90,4; 93,8) em disciplinas ≥ 70 anos (ZOE-50 e ZOE-70 agrupadas).

Em Zoster-002, **Shingrix** reduziu significativamente a duração da dor severa 'pior' associada a HZ por 38,5% (IC 95%: 11,0; 57,6) em beneficiários do TCTHa ≥ 18 anos com pelo menos um episódio confirmado de HZ. **Shingrix** reduziu significativamente o escore médio máximo de dor versus placebo durante todo o episódio HZ (média = 4,7 vs. 5,7, valor P = 0,018) e o pior escore máximo de dor versus placebo durante todo o episódio HZ (média = 5,8 vs. 7,1, valor P = 0,011).

O percentual de indivíduos com pelo menos um episódio de HZ confirmado em Zoster-002 usando pelo menos um medicamento para dor foi de 65,3% e 69,6% no grupo **Shingrix** e placebo, respectivamente. A duração mediana do uso de medicamentos para dor foi de 21,5 e 47,5 dias no grupo **Shingrix** e placebo, respectivamente.

Além disso, no Zoster-002, a eficácia na redução do escore de BOI foi de 82,5% (IC 95%: 73,6%, 91,4%).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Classificação ATC

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas contra varicela zoster, código ATC: J07BK.

Mecanismo de ação

Combinando o antígeno específico VZV (gE) com um sistema adjuvante (AS01_B), **Shingrix** foi desenvolvida para induzir respostas imunes celulares e humorais específicas de antígeno em indivíduos com imunidade pré-existente contra o VVZ.

Dados não clínicos mostram que o AS01_B induz uma ativação local e transitória do sistema imune inato por meio de vias moleculares específicas. Isso facilita o recrutamento e a ativação de células apresentadoras de antígenos que transportam antígenos derivados de gE no linfonodo de drenagem, o que por sua vez leva à geração de células T CD4+ e anticorpos específicos para gE. O efeito adjuvante de AS01_B é o resultado de interações entre MPL e QS-21 formulados em lipossomas.

Efeitos farmacodinâmicos

Imunogenicidade de Shingrix

Não foi estabelecido um correlato imunológico de proteção; portanto, o nível de resposta imune que fornece proteção contra HZ é desconhecido.

Em adultos ≥ 50 anos, as respostas imunes ao **Shingrix**, dadas como 2 doses com 2 meses de intervalo, foram avaliadas em um subconjunto de indivíduos dos estudos de eficácia da fase III ZOE-50 [imunidade humoral e imunidade mediada por células (CMI)] e ZOE-70 (imunidade humoral). As respostas imunes específicas da GE (humoral e CMI) provocadas por **Shingrix** são apresentadas nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3: Imunogenicidade humoral de **Shingrix** em adultos ≥ 50 anos (coorte ATP para imunogenicidade)

Faixa etária (anos)	Resposta imune anti-gE [^]					
	Mês 3*			Mês 38**		
	N	GMC (mUI/mL) (95% IC)	Aumento médio de concentrações vs. pré-vacinação (Q1; Q3)	N	GMC (mUI/mL) (95% IC)	Aumento médio de concentrações vs. pré-vacinação (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 e 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 De acordo com o Protocolo

[^] Resposta imune anti-gE = níveis de anticorpos anti-gE, medidos pelo ensaio imunossorbente ligado à enzima anti-gE (gE ELISA)

* Mês 3 = 1 mês pós-dose 2

** Mês 38 = 3 anos pós-dose 2

N Número de sujeitos avaliados no tempo especificado (para o GMC)

IC intervalo de confiança

GMC Concentração média geométrica

Q1; Q3 Primeiro e terceiro quartis

Tabela 4: Imunogenicidade mediada por células de **Shingrix** em adultos ≥ 50 anos (coorte ATP para imunogenicidade)

Resposta da célula T CD4[2+] gE-específico [^]						
Faixa etária (anos)	Mês 3*			Mês 38**		
	N	Frequência mediana (Q1; Q3)	Aumento médio da frequência vs. pré-vacinação (Q1; Q3)	N	Frequência mediana (Q1; Q3)	Aumento médio da frequência vs. pré-vacinação (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 acordo com o protocolo

[^] Resposta da célula T CD4[2+] gE-específico = atividade celular T CD4+ específica gE, medida pelo ensaio de coloração de citocinas intracelulares (ICS) (Células T CD4[2+] = células T CD4+ expressando pelo menos 2 de 4 marcadores imunológicos selecionados)

* Mês 3 = 1 mês pós-dose 2

** Mês 38 = 3 anos pós-dose 2

N Número de sujeitos avaliados no ponto de tempo especificado para a frequência mediana

Q1; Q3 Primeiro e terceiro quartis

*** Os dados de CD4[2+] específicos do gE na faixa etária de ≥70 anos só foram gerados no ZOE-50 porque a atividade celular CD4+ T não foi avaliada no ZOE-70

Dados da fase II, open-label, grupo único, estudo clínico de acompanhamento em adultos ≥ 60 anos (Zoster024) indicam que a resposta imune induzida pela vacina (humoral e CMI) persiste até aproximadamente 6 anos após um cronograma de 0, 2 meses (N= 119). A concentração mediana de anticorpos anti-gE foi superior a 7 vezes acima da concentração mediana pré-vacinação da linha de base. A frequência mediana das células T específicas para gE foi superior a 3,7 vezes acima da frequência mediana de pré-vacinação da linha de base.

Em adultos de IC ≥ 18 anos, as respostas humorais e CMI a **Shingrix**, dadas como 2 doses de 1 a 2 meses de intervalo, foram avaliadas em:

- estudo de fase I/II: Zoster-015 (indivíduos infectados pelo HIV, a maioria (76,42%) estando estável na terapia antirretroviral (por pelo menos um ano) com uma contagem de células T CD4 ≥200 /mm³);
- estudo de uma fase II/III: Zoster-028 (pacientes com tumores sólidos submetidos à quimioterapia);
- três estudos da fase III: Zoster-002 (receptores TCTHa vacinados pós-transplante), Zoster-039 (pacientes com malignidades hematológicas vacinadas durante um curso de terapia oncológica ou após o curso completo de terapia oncológica) e Zoster-041 (receptores de transplante renal em tratamento imunossupressor crônico no momento da vacinação).

As respostas imunes específicas da gE (humoral e CMI) provocadas por **Shingrix** em todas as populações de IC estudadas são apresentadas nas Tabelas 5 e 6, respectivamente.

Tabela 5: Imunogenicidade humoral de **Shingrix** em adultos de IC ≥ 18 anos (coorte ATP para imunogenicidade)

Resposta imune anti-gE^					
	Mês 3			Mês 13/18/25	
n	GMC (mIU/mL) (IC 95%)	Aumento médio das concentrações versus pré- vacinação (1º trimestre; Q3)	n	GMC (mIU/mL) (IC 95%)	Aumento médio das concentrações vs pré- vacinação (Q1; Q3)
Zoster-002 (Indivíduos que receberam TCTHa)					
82	12.753,2 (7.973,0; 20.399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Mês 13: 3.183,8 (1.869,8; 5.421,2)	Mês 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Mês 25: 2,819.0 (1,387.1; 5,729.1)	Mês 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (pacientes com tumor sólido)					
87	18.291,7 (14.432,1; 23.183,5)	21.5 (7,0; 45,2)	68	Mês 13: 4.477,3 (3.482,4; 5.756,3)	Mês 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (pacientes de malignidade hematológica)					
217	13.445,6 (10.158,9; 17.795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Mês 13: 5.202,7 (4.074,8; 6.642,8)	Mês 13: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (receptores de transplante renal)					

121	19.163,8 (15.041,5; 24.416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Mês 13: 8.545,1 (6.753,7; 10.811,5)	Mês 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (sujeitos infectados pelo HIV)					
53	42.723,6 (31.233,0; 58.441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Mês 18: 25.242,2 (19.618,9; 32.477,3)	Mês 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP De acordo com Protocolo

^ Resposta imune anti-gE = níveis de anticorpos anti-gE, medidos pelo ensaio imunossorbente ligado à enzima anti-gE (gE ELISA)

N Número de sujeitos avaliados no tempo especificado (para o GMC)

IC intervalo de confiança

GMC Concentração média geométrica

Q1; Q3 Primeiro e terceiro quartis

Em Zoster-028, GMC 1 mês pós Dose 2 foram 22.974,3 (19.080,0; 27.663,5) no grupo que recebeu a primeira dose de **Shingrix** pelo menos 10 dias antes de um ciclo de quimioterapia (grupo Pré-Químico) e 9.328,0 (4.492,5; 19.368,2) no grupo que recebeu a primeira dose de **Shingrix** simultaneamente com quimioterapia (grupo OnChemo). Em Zoster-039, GMC 1 mês pós Dose 2 foram 19.934,7 (14.674,1; 27.081,2) no grupo que recebeu a primeira dose de **Shingrix** após o curso completo de terapia contra o câncer e 5.777,4 (3.342,5; 9.985,9) no grupo que recebeu a primeira dose de **Shingrix** durante um curso de terapia oncológica. A relevância clínica em termos de impacto sobre a eficácia, a curto e longo prazo, é desconhecida.

Tabela 6: Imunogenicidade celular induzida por **Shingrix** em adultos IC ≥ 18 anos (coorte ATP para imunogenicidade)

Resposta da célula T CD4[2+] gE-específico [^]					
Mês 3			Mês 13/18/25		
n	Frequência mediana (Q1; Q3)	Aumento médio da frequência versus pré-vacinação (Q1; Q3)	n	Frequência mediana (Q1; Q3)	Aumento médio da frequência versus pré-vacinação (Q1; Q3)
Zoster-002 (Indivíduos que receberam TCTHa)					
51	6.644,9 (1.438,3; 13.298,6)	109,0 (34,4; 2.716,4)	32	Mês 13: 1.706,4 (591,4; 5.207,0)	Mês 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Mês 25: 2.294,4 (455,2; 3.633,2)	Mês 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (pacientes com tumor sólido)					
22	778,8 (393,1; 1.098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Mês 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Mês 13: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (pacientes com doença hematológica maligna)					
53	3.081,9 (1.766,2; 7.413,6)	45,9 (16,4; 2.221,9)	44	Mês 13: 1.006,7 (416,0; 3.284,5)	Mês 13: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (receptores de transplante renal)					
32	2.149,0 (569,4; 3.695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Mês 13: 1.066,3 (424,8; 1.481,5)	Mês 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (sujeitos infectados pelo HIV)					
41	2.809,7 (1.554,5; 4.663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Mês 18: 1533,0 (770,0; 2643,1)	Mês 18: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP De acordo com o Protocolo

^ Resposta da célula T CD4[2+] gE-específico = atividade celular T CD4+ específica gE, medida pelo ensaio de coloração de citocina intracelular (ICS) (células T CD4[2+] = células T CD4+ expressando pelo menos 2 de 4 marcadores imunológicos selecionados)

N Número de sujeitos avaliados no tempo especificado para a frequência mediana

Q1; Q3 Primeiro e terceiro quartis

* O sangue para IMC só foi coletado do grupo de indivíduos que receberam a primeira dose de **Shingrix** 8-30 dias antes do início de um ciclo de quimioterapia (ou seja, o maior grupo do estudo)

Imunogenicidade em indivíduos que receberam 2 doses de **Shingrix** com 6 meses de intervalo:

A eficácia não foi avaliada para o cronograma de 0, 6 meses.

Em uma fase III, estudo clínico aberto (Zoster-026) onde 238 adultos \geq 50 anos foram igualmente randomizados para receber 2 doses de **Shingrix** com 2 ou 6 meses de diferença, a resposta imune humoral após o cronograma de 0, 6 meses foi demonstrada como não inferior à resposta com o cronograma de 0, 2 meses. O GMC anti-gE em 1 mês após a última dose da vacina foi de 38.153,7 mIU/mL (IC 95%: 34.205,8; 42.557,3) e 44.376,3 mIU/mL (IC 95%: 39.697,0; 49.607,2) seguindo o cronograma de 0, 6 meses e 0, 2 meses, respectivamente.

Sujeitos com histórico de HZ antes da vacinação

Os sujeitos com histórico de HZ foram excluídos do ZOE-50 e do ZOE-70. Em uma fase III, estudo clínico não controlado e aberto (Zoster-033), 96 adultos \geq 50 anos de idade com histórico documentado por médico de HZ receberam 2 doses de **Shingrix** com 2 meses de diferença. A confirmação laboratorial dos casos de HZ não fazia parte dos procedimentos do estudo. O GMC anti-gE em 1 mês após a última dose da vacina foi de 47.758,7 mIU/mL (IC95%: 42.258,8; 53.974,4).

Houve 9 notificações de suspeita de HZ em 6 indivíduos durante um período de seguimento de um ano. Trata-se de uma taxa de recorrência maior do que geralmente relatada em estudos observacionais em indivíduos não vacinados com histórico de HZ.

Imunogenicidade em indivíduos previamente vacinados com a vacina viva atenuada contra o herpes zoster (HZ):

Em um estudo clínico de fase III, aberto e multicêntrico (Zoster-048), foi avaliado um cronograma de 2 doses de **Shingrix** com 2 meses de diferença em 215 adultos \geq 65 anos de idade com histórico anterior de vacinação com vacina HZ atenuada ao vivo \geq 5 anos antes, em comparação com 215 indivíduos que nunca haviam recebido vacina HZ viva atenuada. A resposta imune a **Shingrix** não foi afetada pela vacinação prévia com a vacina viva atenuada contra HZ.

Farmacocinética

A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é necessária para vacinas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Shingrix® é contraindicada para pacientes que apresentam hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer excipiente da vacina (consulte item *Composição*).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes da imunização

Como em todas as vacinas injetáveis, o tratamento e a supervisão médica adequada devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de um evento anafilático após a administração da vacina.

Assim como acontece com outras vacinas, a vacinação com **Shingrix** deve ser adiada em indivíduos que sofrem de uma enfermidade febril aguda severa. No entanto, a presença de uma infecção menor, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Como em qualquer vacina, uma resposta imune protetora pode não ocorrer em todos os vacinados.

Num estudo observacional pós-comercialização em indivíduos com 65 anos ou mais, foi observado um risco aumentado de Síndrome de Guillain-Barré (estimativa de 3 casos em excesso por milhão de doses administradas) durante os 42 dias após a vacinação com **Shingrix**. As informações disponíveis são insuficientes para determinar uma relação causal com **Shingrix**.

Precauções de uso

Não administre a vacina por via intravascular, intradérmica ou subcutânea.

A má administração por via subcutânea pode levar a um aumento nas reações locais transitórias.

Shingrix deve ser administrada com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação, pois pode ocorrer sangramento após uma administração intramuscular a esses indivíduos.

A síncope (desmaio) pode ocorrer após, ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à injeção da agulha. Isso pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos, como perturbação visual transitória, parestesia e movimentos de membros tônico-clônicos durante a recuperação. É importante que existam procedimentos para evitar lesões causadas por desmaios.

Não há dados de segurança, imunogenicidade ou eficácia para apoiar a substituição de uma dose de **Shingrix** por uma dose de outra vacina HZ.

Existem dados limitados para suportar o uso de **Shingrix** em indivíduos com histórico de HZ (ver item 3. Características Farmacológicas). Por isso, os profissionais de saúde precisam pesar os benefícios e riscos da vacinação HZ individualmente.

Gravidez e lactação

Fertilidade

Estudos em animais indicam que não há efeitos diretos ou indiretos de **Shingrix** na fertilidade masculina ou feminina.

Gravidez

Não há dados do uso de **Shingrix** em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver seção Dados de segurança pré-clínicos).

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de **Shingrix** durante a gravidez.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Atenção diabéticos: contém açúcar.

Lactação

O efeito nos lactentes amamentados após administração de **Shingrix** em suas mães não foi estudado. Não se sabe se **Shingrix** é excretado em leite humano.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **Shingrix** na capacidade de dirigir e usar máquinas.

Shingrix pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir e usar máquinas nos 2-3 dias após a vacinação. Fadiga e mal-estar podem ocorrer após a administração (ver item 9. Reações adversas)

Dados de segurança pré-clínicos

Dados não clínicos não revelam nenhum risco especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de toxicidade de dose aguda e repetida, tolerância local, farmacologia de segurança cardiovascular/respiratória e toxicidade à reprodução e desenvolvimento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outras vacinas

Shingrix pode ser administrada concomitantemente com a vacina de influenza sazonal inativada sem adjuvantes, a vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (PPV23) ou a vacina com antígeno reduzido para difteria-tétano-coqueluche acelular (dTpa) (consulte Efeitos Farmacodinâmicos). As vacinas devem sempre ser administradas em diferentes locais de injeção.

Num estudo clínico de fase III, controlado, aberto, os adultos ≥ 50 anos de idade foram aleatorizados para a administração de 2 doses de **Shingrix** com o intervalo de 2 meses quer concomitantemente na primeira dose, quer não-concomitantemente com uma vacina da gripe sazonal, inativada, sem adjuvante (N=828; Zoster-004), uma vacina PPV23 (N=865; Zooster-035) ou uma vacina dTpa que inclui na sua formulação 0,3 mg de Al₃₊ (N=830; Zoster-042). As respostas imunológicas da coadministração das vacinas não foram afetadas, à exceção das concentrações médias geométricas (GMCs) inferiores para um dos antígenos da coqueluche (pertactina) quando **Shingrix** é coadministrada com a vacina dTpa. A relevância clínica desta informação não é conhecida.

O USO CONCOMITANTE COM OUTRAS VACINAS NÃO É RECOMENDADO DEVIDO À FALTA DE DADOS.

As reações adversas de febre e calafrios foram mais frequentes quando a vacina PPV23 é coadministrada com **Shingrix**.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Prazo de validade

36 meses

Para prazo de validade após reconstituição da vacina, ver *Modo de usar*.

Armazenamento

Armazene na geladeira (2°C – 8°C).

Não congele.

Conserve na embalagem original para proteger da luz.

Para prazo de validade após reconstituição da vacina, ver *Modo de usar*.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se isso não for possível, a vacina deve ser armazenada em uma geladeira (2°C – 8°C). Se não for utilizada dentro de 6 horas, deve ser descartada.

Aspectos físicos/características organolépticas

Shingrix é disponibilizada em embalagens contendo 1 frasco-ampola de pó mais 1 frasco-ampola de suspensão.

- Pó para 1 dose em frasco-ampola (vidro Tipo I) com rolha (borracha butílica).
- Suspensão para 1 dose em um frasco-ampola (vidro tipo 1) com rolha (borracha butílica).

Shingrix se apresenta como um pó branco. A suspensão é um líquido opalescente, incolor a marrom pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Os esquemas de imunização para **Shingrix** devem ter como base recomendações oficiais.

O esquema de vacinação primária consiste em duas doses de 0,5 ml cada: uma dose inicial seguida de uma segunda dose 2 meses depois. Se houver necessidade de flexibilidade no esquema de vacinação, a segunda dose pode ser administrada entre 2 a 6 meses após a primeira dose.

Para indivíduos imunodeficientes, imunossuprimidos ou com probabilidade de se tornarem imunossuprimidos devido à doença conhecida ou terapia e que se beneficiariam de um esquema de vacinação mais curto, a segunda dose pode ser administrada 1 a 2 meses após a dose inicial (consulte Efeitos Farmacodinâmicos).

Não foi estabelecida a necessidade de doses de reforço seguindo o esquema primário de vacinação.

Shingrix pode ser administrada com o mesmo esquema em indivíduos previamente vacinados com a vacina viva atenuada de HZ (consulte Efeitos Farmacodinâmicos).

Uso pediátrico: a segurança e eficácia em indivíduos menores de 18 anos não foi estabelecida.

Shingrix não está indicada na prevenção da infecção primária por varicela (catapora).

Modo de administração

Shingrix deve apenas ser usada para injeção intramuscular, de preferência no músculo deltoide.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, consulte *Uso e Manuseio*.

Uso e Manuseio

O pó e a suspensão devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas estranhas e/ou variação de aspecto. Se algum deles for observado, não reconstitua a vacina.

Como preparar Shingrix:

Shingrix deve ser reconstituída antes da administração.

1. Retire todo o conteúdo do frasco que contém a suspensão com a seringa.
2. Adicione todo o conteúdo da seringa no frasco que contém o pó.
3. Agite suavemente até o pó estar completamente dissolvido.

A vacina reconstituída é um líquido opalescente, incolor a marrom pálido.

A vacina reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto a partículas estranhas e/ou variação de aspecto. Se algum deles for observado, não administre a vacina.

Após a reconstituição, a vacina deve ser usada imediatamente; se isso não for possível, a vacina deve ser armazenada em uma geladeira (2°C – 8°C). Se não for utilizada dentro de 6 horas, deve ser descartada.

Antes da administração:

1. Retire todo o conteúdo do frasco que contém a vacina reconstituída com a seringa.
2. Troque a agulha por uma nova, para administrar a vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com os requisitos locais.

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Em adultos com 50 anos ou mais, as reações adversas mais frequentes por dose foram: dor no local da injeção, total 68,1% (severa 3,8%); mialgia, total 32,9% (severa, 2,9%); fadiga, total 32,2% (severa, 3,0%); cefaleia, total 26,3% (severa, 1,9%). A maioria dessas reações não durou muito (duração mediana de 2 a 3 dias). As reações relatadas como severas duraram de 1 a 2 dias.

Em adultos ≥ 18 anos de idade que são imunodeficientes ou imunossuprimidos por doença ou terapia (denominados imunocomprometidos (IC)), o perfil de segurança foi consistente com o observado em adultos com 50 anos ou mais. Existem dados limitados em adultos de 18 a 49 anos com risco aumentado de HZ que não são IC.

No geral, houve maior incidência de algumas reações adversas em faixas etárias mais jovens:

- estudos em adultos de IC ≥ 18 anos de idade (análise agrupada): a incidência de dor no local da injeção, fadiga, mialgia, dor de cabeça, calafrios e febre foi maior em adultos de 18 a 49 anos em comparação com aqueles com 50 anos ou mais.
- estudos em adultos ≥ 50 anos de idade (análise agrupada): a incidência de mialgia, fadiga, dor de cabeça, calafrios, febre e sintomas gastrointestinais foi maior em adultos de 50 a 69 anos em comparação com aqueles com 70 anos ou mais.

Lista tabulada de reações adversas

O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se em uma análise agrupada de dados gerados em estudos clínicos controlados por placebo em 5.887 adultos de 50 a 69 anos de idade e 8.758 adultos ≥ 70 anos de idade.

Em estudos clínicos em adultos de IC ≥ 18 anos de idade (1.587 indivíduos) o perfil de segurança é consistente com os dados apresentados na Tabela abaixo.

As reações adversas relatadas são listadas de acordo com a seguinte frequência:

Muito comum	$\geq 1/10$
Comum	$\geq 1/100$ a $<1/10$
Incomum	$\geq 1/1.000$ a $<1/100$
Rara	$\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$
Muito rara	$<1/10.000$

Dentro de cada frequência, as reações adversas são relatadas na ordem de diminuição da seriedade.

Classe de Sistemas de Órgãos ¹	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	incomum	Linfadenopatia
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Sintomas gastrointestinais (incluindo náusea, vômito, diarreia e/ou dor abdominal)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Mialgia
	Incomum	Artralgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum	Reações no local da injeção (como dor, vermelhidão, inchaço), fadiga, calafrios, febre
	Comum	Prurido no local da injeção, mal-estar

¹De acordo com a MedDRA (dicionário médico para atividades regulatórias) terminologia.

Em um estudo clínico incluindo 865 adultos ≥ 50 anos de idade, febre e calafrios foram relatados com mais frequência quando a vacina PPV23 foi coadministrada com Shingrix (16% e 21%, respectivamente) em comparação com quando Shingrix foi administrado isoladamente (7% para ambas reações adversas).

Dados pós-comercialização

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do sistema imune	Rara	reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, angioedema

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose foi relatado.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0107.0352

Farm. Resp.: Monique Lellis de Freitas
CRF-RJ Nº 11641

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A - Parc de La Noire Epine - Rue Flemming 20, 1300 - Wavre - Bélgica ou GlaxoSmithKline Biologicals – 637 Rue des Aulnois, 59230 - Saint-Amand-Les-Euax - França.

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A - Parc de La Noire Epine – Rue Flemming 20, 1300 - Wavre - Bélgica ou GlaxoSmithKline Vaccines S.r.L. - Bellaria-Rosia, 53018 – Sovicille - (Siena) - Itália.

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



L1751_shingrix_po_liof_inj_susp_inj_GDS07

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em xx/xx/xxxx.

Histórico de Alteração de Bula

[illegible]