

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Shingrix, poudre et suspension pour suspension injectable
Vaccin zona (recombinant, avec adjuvant)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient :

Antigène glycoprotéine E^{2,3} du Virus Varicelle-Zona¹ 50 microgrammes

¹ Virus Varicelle-Zona = VZV (Varicella Zoster Virus)

² avec adjuvant AS01_B contenant :

extrait de plante *Quillaja saponaria* Molina, fraction 21 (QS-21) 50 microgrammes

3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) issu de

Salmonella minnesota

50 microgrammes

³ glycoprotéine E (gE) produite à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et suspension pour suspension injectable.

La poudre est blanche.

La suspension est un liquide opalescent, incolore à brunâtre pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Shingrix est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez :

- les adultes de 50 ans ou plus;
- les adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona.

Shingrix doit être administré selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le schéma de primovaccination comprend deux doses de 0,5 mL chacune : une dose initiale suivie d'une seconde dose administrée 2 mois plus tard.

Si une flexibilité dans le schéma vaccinal est nécessaire, la seconde dose peut être administrée entre 2 et 6 mois après la première dose (voir rubrique 5.1).

Pour les sujets qui sont ou pourraient devenir immunodéficients ou immunodéprimés en raison d'une maladie ou d'un traitement, et qui pourraient bénéficier d'un schéma vaccinal raccourci, la deuxième dose peut être administrée 1 à 2 mois après la dose initiale (voir rubrique 5.1).

La nécessité de doses de rappel après la primovaccination n'a pas été établie (voir rubrique 5.1).

Shingrix peut être administré selon le même schéma vaccinal chez les personnes ayant antérieurement reçu un vaccin vivant atténué contre le zona (voir rubrique 5.1).

Shingrix n'est pas indiqué dans la prévention de la primo-infection par la varicelle.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Shingrix chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

L'administration doit être faite par voie intramusculaire uniquement et de préférence dans le muscle deltoïde.

Pour les instructions de reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Avant la vaccination

Comme pour tout vaccin injectable, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance au cas où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Comme pour d'autres vaccins, l'administration de Shingrix doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire au report de la vaccination.

Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Le vaccin est destiné à un usage prophylactique uniquement et non au traitement d'une maladie clinique déjà déclarée.

Shingrix ne doit pas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.

L'administration par voie sous-cutanée n'est pas recommandée.

Une mauvaise administration par voie sous-cutanée peut entraîner une augmentation des réactions locales transitoires.

Shingrix doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Cette réaction peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques tels qu'un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Dans une étude observationnelle post-commercialisation chez des personnes âgées de 65 ans ou plus, une augmentation du risque de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré (estimé à 3 cas supplémentaires par million de doses administrées) a été observée pendant les 42 jours suivant la vaccination par Shingrix. Les informations disponibles sont insuffisantes pour établir une relation de cause à effet avec Shingrix.

Il n'existe aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité soutenant la possibilité de remplacer une dose de Shingrix par une dose d'un autre vaccin contre le zona.

Les données concernant l'utilisation de Shingrix chez des personnes ayant un antécédent de zona sont limitées (voir rubrique 5.1). Les professionnels de santé doivent donc évaluer au cas par cas les bénéfices et risques de la vaccination contre le zona.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Shingrix peut être co-administré simultanément avec un vaccin inactivé contre la grippe saisonnière sans adjuvant, un vaccin pneumococcique polyosidique à 23 valences (PP23), un vaccin pneumococcique conjugué à 13 valences (PCV13) ou un vaccin à doses réduites en antigène diphtérique, tétanique et coquelucheux acellulaire (dTca). Les vaccins doivent être administrés en des sites d'injection différents.

Lors de quatre études cliniques de phase III, contrôlées, en ouvert, des adultes âgés de 50 ans et plus ont été randomisés pour recevoir deux doses de Shingrix à deux mois d'intervalle, avec co-administration ou non pour la première dose avec un vaccin inactivé contre la grippe saisonnière sans adjuvant (N = 828 ; Zoster-004), un vaccin PP23 (N = 865 ; Zoster-035), un vaccin PCV à 13 valences (N=912; Zoster-059) ou un vaccin dTca formulé avec 0,3 milligrammes d'Al³⁺ (N = 830 ; Zoster-042). Les réponses immunitaires des vaccins co-administrés n'ont pas été impactées, à l'exception d'une baisse des concentrations moyennes géométriques (CMG) de l'un des antigènes coquelucheux (pertactine), lorsque Shingrix est co-administré avec le vaccin dTca. La pertinence clinique de ces données n'est pas connue.

Les effets indésirables fièvre et frissons étaient plus fréquents lorsque le vaccin PP23 était co-administré avec Shingrix (respectivement de 16% et 21%), comparé à Shingrix administré seul (7% pour les deux effets indésirables).

En raison de l'absence de données, l'administration concomitante de Shingrix avec d'autres vaccins n'est pas recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Shingrix chez la femme enceinte.

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise-bas, ou le développement post-natal de la descendance (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Shingrix pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune étude n'a été réalisée évaluant l'effet de Shingrix chez des nourrissons allaités, nés de mères vaccinées. L'excrétion de Shingrix dans le lait maternel n'est pas connue.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets directs ou indirects sur la fertilité des mâles ou des femelles vaccinés par Shingrix. (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Shingrix peut avoir une influence mineure sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines, durant les 2 à 3 jours suivant la vaccination. Une fatigue ou un malaise peuvent survenir après la vaccination (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Chez les adultes âgés de 50 ans et plus, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : douleur au site d'injection (68,1 % toutes intensités confondues /dose ; 3,8 % d'intensité sévère/dose), myalgie (32,9 % toutes intensités confondues /dose ; 2,9 % d'intensité sévère /dose), fatigue (32,2 % toutes intensités confondues /dose ; 3,0 % d'intensité sévère/dose) et céphalées (26,3 % toutes intensités confondues /dose ; 1,9 % d'intensité sévère /dose). La plupart de ces effets étaient de courte durée (durée médiane de 2 à 3 jours). Les effets indésirables rapportés comme sévères ont duré 1 à 2 jours.

Chez les adultes âgés de 18 ans et plus, qui sont immunodéficients ou immunodéprimés en raison d'une maladie ou d'un traitement, le profil de tolérance était comparable à celui observé chez les adultes âgés de 50 ans et plus. Il existe des données limitées chez les adultes âgés de 18 à 49 ans à risque accru de zona qui ne sont pas immunodéprimés.

Dans l'ensemble, l'incidence de certains effets indésirables était plus élevée dans les groupes d'âge plus jeunes:

- études chez des adultes immunodéprimés âgés de 18 ans et plus (analyse groupée): l'incidence de la douleur au site d'injection, de la fatigue, des myalgies, des céphalées, des frissons et de la fièvre était plus élevée chez les adultes âgés de 18 à 49 ans par rapport à ceux âgés de 50 ans et plus.
- études chez des adultes âgés de 50 ans et plus (analyse groupée): l'incidence des myalgies, de la fatigue, des céphalées, des frissons, de la fièvre et des symptômes gastro-intestinaux était plus élevée chez les adultes âgés de 50 à 69 ans par rapport à ceux âgés de 70 ans et plus.

Tableau listant des effets indésirables

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur une analyse groupée des données issues d'études cliniques contrôlées versus placebo chez 5 887 adultes âgés de 50 à 69 ans et chez 8 758 adultes de 70 ans ou plus.

Dans les études cliniques menées chez des adultes immunodéprimés âgés de 18 ans et plus (1587 sujets), le profil de tolérance est comparable aux données présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

Les effets indésirables rapportés durant la surveillance après commercialisation sont présentés ci-dessous également.

Les effets indésirables rapportés sont classés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent	(≥ 1/10)
Fréquent	(≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent	(≥ 1/1 000, < 1/100)
Rare	(≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Très rare	(< 1/10 000)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets Indésirables

Classe de systèmes d'organes ¹	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, urticaire, angio-œdème ²
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Symptômes gastro-intestinaux (incluant nausées, vomissements, diarrhée et/ou douleur abdominale)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgie
	Peu fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection (telles que douleur, rougeur, gonflement), fatigue, frissons, fièvre
	Fréquent	Prurit au site d'injection, malaise

¹ Selon la terminologie MedDRA (medical dictionary for regulatory activities)

²Effets indésirables rapportés de façon spontanée

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins varicelle zona, code ATC : J07BK03.

Mécanisme d'action

En combinant l'antigène spécifique du VZV (la glycoprotéine E = gE) avec un système adjuvant (AS01_B), Shingrix permet d'induire une réponse immunitaire cellulaire et humorale spécifique à l'antigène chez des sujets ayant déjà une immunité contre le VZV.

Des données non cliniques ont montré que l'AS01_B induisait une activation locale et transitoire du système immunitaire inné via des voies moléculaires spécifiques. Cela facilite le recrutement et l'activation de cellules présentatrices de l'antigène gE (glycoprotéine E) dans le ganglion lymphatique drainant, donnant lieu à la production de lymphocytes T CD4⁺ et d'anticorps spécifiques de la gE. L'effet de l'adjuvant AS01_B résulte de l'interaction entre le MPL et le QS-21 dans les liposomes.

Efficacité clinique de Shingrix

Efficacité sur le zona et les névralgies post-zostériennes (NPZ)

Deux études de phase III, contrôlées *versus* placebo, avec observateur en aveugle, évaluant l'efficacité de Shingrix ont été menées chez des adultes âgés de 50 ans et plus avec 2 doses administrées à 2 mois d'intervalle :

- ZOE-50 (Zoster-006) : cohorte totale de vaccinés (Total Vaccinated Cohort – TVC) de 15 405 adultes âgés de 50 ans et plus ayant reçu au moins une dose de Shingrix (n = 7 695) ou de placebo (n = 7 710).
- ZOE-70 (Zoster-022) : cohorte totale de vaccinés (TVC) de 13 900 adultes âgés de 70 ans et plus ayant reçu au moins une dose de Shingrix (n = 6 950) ou de placebo (n = 6 950).

Les études n'ont pas été conçues pour démontrer l'efficacité du vaccin dans les sous-groupes de sujets fragiles, dont ceux ayant plusieurs comorbidités. Cependant, ces sujets n'ont pas été exclus de ces études.

Deux études de phase III, contrôlées *versus* placebo, avec observateur en aveugle, évaluant l'efficacité de Shingrix ont été menées chez des adultes immunodéprimés âgés de 18 ans et plus avec 2 doses administrées à 1-2 mois d'intervalle :

- Zoster-002 : cohorte totale de vaccinés (TVC) de 1 846 sujets receveurs d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (GCSH autologue) ayant reçu au moins une dose de Shingrix (N = 922) ou de placebo (N = 924) 50 à 70 jours post-transplantation, 21,3% (Shingrix) et 20,5% (placebo) des sujets ont reçu au moins un traitement immunosuppresseur (IS) (pour une durée d'au moins un jour) à partir de la GCSH autologue et jusqu'à 30 jours après la dose 2 (cohorte totale de vaccinés). La proportion de sujets par maladie sous-jacente était de : 53,1% (Shingrix) et 53,4% (placebo) pour un myélome multiple (MM) et de 46,9% (Shingrix) et 46,6% (placebo) pour les autres diagnostics.
- Zoster-039 : cohorte totale de vaccinés (TVC) de 562 sujets présentant une hémopathie maligne ayant reçu au moins une dose de Shingrix (N = 283) ou de placebo (N = 279) au cours d'un traitement anticancéreux (37%) ou après la fin du traitement anticancéreux (63%). La proportion de sujets par maladie sous-jacente était de : 70,7% (Shingrix) et 71,3% (placebo) pour un myélome multiple (MM) et les autres diagnostics, de 14,5% (Shingrix) et 14,0% (placebo) pour un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de 14,8% (Shingrix) et 14,7% (placebo) pour une leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Ces études n'ont pas été conçues pour évaluer l'impact de l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs ou de traitements immunosuppresseurs spécifiques sur l'efficacité du vaccin. La plupart des receveurs vaccinés n'étaient pas sous traitement immunosuppresseur au moment de la vaccination (voir ci-dessus). Tous les types de traitement immunosuppresseur n'ont pas été utilisés dans les populations étudiées.

L'incidence des cas de zona et des NPZ ainsi que l'efficacité vaccinale ont été évaluées dans la cohorte totale de vaccinés modifiée (modified Total Vaccinated Cohort - mTVC), c'est-à-dire excluant les adultes n'ayant pas reçu la seconde dose de vaccin ou dont le diagnostic de zona a été confirmé dans le mois suivant la seconde dose.

Shingrix a diminué significativement l'incidence du zona, comparativement au placebo, chez :

- les adultes âgés de 50 ans et plus (ZOE-50 : 6 vs. 210 cas) ;
- les adultes âgés de 70 ans et plus (analyse groupée de ZOE-50 et ZOE-70 : 25 vs. 284 cas) ;
- les adultes âgés de 18 ans et plus ayant reçu une GCSH autologue (Zoster-002) : 49 vs 135 cas ;

- les adultes âgés de 18 ans et plus, atteints d'hémopathie maligne (Zoster-039) : 2 vs 14 cas.
L'efficacité vaccinale a été calculée post-hoc.

Les résultats de l'efficacité vaccinale sur le zona sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité de Shingrix sur le zona (mTVC)

Âge (ans)	Shingrix			Placebo			Efficacité du vaccin (%) [IC à 95 %]
	Nombre de sujets évaluables	Nombre de cas de zona	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	Nombre de sujets évaluables	Nombre de cas de zona	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	
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 et ZOE-70 groupées**							
≥ 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*** (receveurs d'une GCSH autologue#)							
≥ 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 (patients atteints d'une hémopathie maligne#)							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	87,2**** [44,2 ; 98,6]

IC Intervalle de confiance

* Sur une période médiane de suivi de 3,1 ans

** Sur une période médiane de suivi de 4,0 ans

Les données pour les sujets âgés de 70 ans et plus proviennent des analyses groupées prédéfinies au protocole de ZOE-50 et de ZOE-70 (mTVC) car ces analyses fournissent les estimations les plus robustes sur l'efficacité du vaccin pour ce groupe d'âge.

*** Sur une période de suivi médiane de 21 mois

**** Le calcul de l'efficacité vaccinale a été effectué post-hoc ; période médiane de suivi de 11,1 mois

Une prophylaxie antivirale a été autorisée conformément aux recommandations de prise en charge standard locales

Environ 13 000 sujets présentant des pathologies sous-jacentes, dont certaines associées à un risque plus élevé de zona, ont été inclus dans les études ZOE-50 et ZOE-70. Des analyses d'efficacité post-hoc chez des patients avec des pathologies fréquentes (insuffisance rénale chronique,

bronchopneumopathie chronique obstructive, coronaropathie, dépression ou diabète) ont montré que l'efficacité du vaccin sur le zona était similaire à celle observée dans la population totale de l'étude.

Shingrix a diminué significativement l'incidence des NPZ, comparativement au placebo, chez :

- les adultes âgés de 50 ans et plus (ZOE-50 : 0 vs. 18 cas) ;
- les adultes âgés de 70 ans et plus (analyse groupée de ZOE-50 et ZOE-70 : 4 vs. 36 cas) ;
- les adultes âgés de 18 ans et plus ayant reçu une GCSH autologue (Zoster-002) : 1 vs 9 cas.

Les résultats de l'efficacité vaccinale sur les NPZ sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité de Shingrix sur les NPZ (mTVC)

Âge (ans)	Shingrix			Placebo			Efficacité du vaccin (%) [IC à 95 %]
	Nombre de sujets évaluables	Nombre de cas de NPZ*	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	Nombre de sujets évaluables	Nombre de cas de NPZ	Taux d'incidence pour 1000 personnes-années	
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 et ZOE-70 groupées***							
≥ 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**** (receveurs d'une GCSH autologue#)							
≥ 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]

* Les NPZ ont été définies comme des douleurs associées au zona, évaluées à ≥ 3 (sur une échelle de 0 à 10), persistantes ou apparaissant plus de 90 jours après la survenue de l'éruption du zona, en utilisant le Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)

IC Intervalle de confiance

** Sur une période médiane de suivi de 4,1 ans

*** Sur une période médiane de suivi de 4,0 ans

Les données pour les sujets de 70 ans et plus proviennent des analyses groupées prédéfinies au protocole de ZOE-50 et de ZOE-70 (mTVC), car ces analyses fournissent les estimations les plus robustes sur l'efficacité du vaccin pour ce groupe d'âge.

**** Sur une période médiane de suivi de 21 mois

§ Non statistiquement significatif

Une prophylaxie antivirale a été autorisée conformément aux recommandations de prise en charge standard locales

Le bénéfice de Shingrix dans la prévention des NPZ peut être attribué à l'effet du vaccin sur la prévention du zona. Une diminution de l'incidence des NPZ chez les sujets vaccinés ayant développé un zona n'a pas pu être démontrée, étant donné le nombre limité de cas de zona dans le groupe « vaccin ».

Dans la quatrième année après la vaccination, l'efficacité du vaccin sur le zona était de 93,1 % (IC à 95 % : 81,2 ; 98,2) chez les adultes âgés de 50 ans et plus (ZOE-50) et de 87,9 % (IC à 95 % : 73,3 ; 95,4) chez les adultes âgés de 70 ans et plus (analyse groupée de ZOE-50 et ZOE-70).

La durée de protection au-delà de 4 ans est actuellement à l'étude.

Dans l'étude Zoster-002, lors de la période de suivi débutant 1 mois après la dose 2 (correspondant à environ 6 mois après la GCSH autologue) jusqu'à 1 an après la GCSH autologue, lorsque le risque de zona était le plus élevé, l'efficacité contre le zona était de 76,2% (IC à 95% : 61,1 ; 86,0).

Efficacité sur les complications liées au zona autres que les NPZ

Les complications liées au zona évaluées (autres que les NPZ) étaient les suivantes : vascularite liée au zona, maladie disséminée, complications ophtalmiques, complications neurologiques y compris les accidents vasculaires cérébraux (AVC), et maladie viscérale. Dans l'analyse groupée des études ZOE-50 et ZOE-70, Shingrix a permis de réduire significativement ces complications de 93,7 % (IC à 95 % : 59,5 ; 99,9) chez les adultes âgés de 50 ans et plus (1 vs. 16 cas) et de 91,6 % (IC à 95 % : 43,3 ; 99,8) chez les adultes âgés de 70 ans et plus (1 vs. 12 cas). Aucun cas de maladie viscérale ni d'AVC n'a été rapporté au cours de ces études.

Dans l'étude Zoster-002, Shingrix a réduit significativement les complications liées au zona de 77,8% (IC à 95% : 19,0 ; 96,0) chez les receveurs d'une GCSH autologue âgés de 18 ans et plus (3 vs 13 cas).

De plus, dans l'étude Zoster-002, Shingrix a réduit significativement les hospitalisations liées au zona de 84,7% (IC à 95% : 32,1 ; 96,6) (2 vs 13 cas).

Effet de Shingrix sur les douleurs associées au zona

Chez les sujets vaccinés par Shingrix dans ZOE-50 et ZOE-70, les douleurs associées au zona étaient généralement moins sévères comparativement au groupe placebo. Étant donné l'efficacité élevée du vaccin, un faible nombre de cas de zona sont survenus chez les sujets vaccinés ; aussi, il n'a pas été possible de conclure définitivement sur cet objectif de l'étude.

Chez les adultes âgés de 70 ans et plus ayant développé au moins un épisode de zona confirmé (ZOE-50 et ZOE-70 groupés), Shingrix a réduit significativement l'utilisation et la durée d'utilisation des médicaments contre les douleurs associées au zona de respectivement 39,0 % (IC à 95 % : 11,9 ; 63,3) et de 50,6 % (IC à 95 % : 8,8 ; 73,2). La durée médiane d'utilisation des antidouleurs était respectivement de 32 jours dans le groupe vacciné par Shingrix et 44 jours dans le groupe placebo.

Chez les sujets ayant au moins un épisode de zona confirmé, Shingrix a diminué significativement le score maximal de douleur moyenne de l'épisode de zona par rapport au groupe placebo (moyenne = 3,9 vs 5,5, $p = 0,049$ chez les sujets âgés de 50 ans et plus (ZOE-50) et moyenne = 4,5 vs 5,6, $p = 0,043$ chez les sujets âgés de 70 ans et plus (ZOE-50 et ZOE-70 groupés)). De plus, chez les sujets âgés de 70 ans et plus (ZOE-50 et ZOE-70 groupés), Shingrix a réduit de manière significative le score maximal des douleurs les plus intenses de l'épisode de zona par rapport au placebo (moyenne = 5,7 vs 7,0, $p = 0,032$).

Le score mesurant le fardeau de la maladie tient compte de l'incidence des cas de zona associée à la sévérité et la durée des douleurs aiguës et chroniques liées au zona sur une période de 6 mois après la survenue de l'éruption.

L'efficacité sur la réduction du fardeau de la maladie était de 98,4 % (IC à 95 % : 92,2 ; 100) chez les sujets âgés de 50 ans et plus (ZOE-50) et de 92,1 % (IC à 95 % : 90,4 ; 93,8) chez les sujets âgés de 70 ans et plus (ZOE-50 et ZOE-70 groupées).

Dans l'étude Zoster-002, Shingrix a réduit significativement la durée des douleurs sévères les plus intenses associées au zona de 38,5% (IC à 95% : 11,0 ; 57,6) chez les receveurs d'une GCSH autologue âgés de 18 ans et plus avec au moins un épisode de zona confirmé. Shingrix a significativement réduit le score de douleur moyen maximum par rapport au placebo pendant toute la durée de l'épisode de zona (moyenne = 4,7 vs 5,7, valeur-P = 0,018) et le score maximum de la douleur la plus intense par rapport au placebo sur toute la durée de l'épisode de zona (moyenne = 5,8 vs 7,1, valeur-P = 0,011).

Le pourcentage de sujets ayant présenté au moins un épisode de zona confirmé dans l'étude Zoster-002 et ayant reçu au moins un antidouleur était respectivement de 65,3% et 69,6% dans le groupe Shingrix et dans le groupe placebo. La durée médiane d'utilisation d'antidouleurs était respectivement de 21,5 et 47,5 jours dans le groupe Shingrix et le groupe placebo. De plus, dans l'étude Zoster-002, l'efficacité sur la réduction du fardeau de la maladie était de 82,5% (IC à 95% : 73,6 ; 91,4).

Immunogénicité de Shingrix

Aucun corrélat immunologique de protection n'a été établi ; par conséquent, le niveau de réponse immunitaire permettant d'assurer une protection contre le zona n'est pas connu.

Chez les adultes âgés de 50 ans et plus, les réponses immunitaires induites par Shingrix, administré à hauteur de 2 doses à 2 mois d'intervalle, ont été évaluées dans un sous-groupe de sujets issus des études d'efficacité de phase III ZOE-50 [immunité humorale et immunité à médiation cellulaire (cell-mediated immunity - CMI)] et ZOE-70 (immunité humorale). Les réponses immunitaires spécifiques à la gE (humorale et CMI) induites par Shingrix sont présentées dans les tableaux 4 et 5, respectivement.

Tableau 4 : Immunogénicité humorale de Shingrix chez les adultes âgés de 50 ans et plus (population conforme au protocole pour l'immunogénicité [ATP])

Réponse immunitaire anti-gE [^]						
Groupe d'âge (ans)	Mois 3*			Mois 38**		
	N	CMG (mUI/mL) (IC à 95 %)	Augmentation médiane des concentrations vs avant la vaccination (Q1 ; Q3)	N	CMG (mUI/mL) (IC à 95 %)	Augmentation médiane des concentrations vs avant la vaccination (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 et ZOE-70 groupées						
≥ 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 « According-To-Protocol » : conformément au protocole

[^] Réponse immunitaire anti-gE = concentrations en anticorps anti-gE, mesurées par une méthode immuno-enzymatique (ELISA anti-gE)

* Mois 3 = 1 mois après l'administration de la 2^{ème} dose

** Mois 38 = 3 ans après l'administration de la 2^{ème} dose

N Nombre de sujets évaluable au temps spécifié (pour la concentration moyenne géométrique (CMG))

IC Intervalle de confiance

CMG Concentration moyenne géométrique

Q1 ; Q3 Premier et troisième quartiles

Tableau 5 : Immunogénicité à médiation cellulaire de Shingrix chez les adultes âgés de 50 ans et plus (population ATP pour l'immunogénicité)

Réponse des lymphocytes T CD4[2+] spécifique à la gE [^]						
Groupe d'âge (ans)	Mois 3*			Mois 38**		
	N	Fréquence médiane (Q1 ; Q3)	Augmentation médiane de la fréquence vs. avant la vaccination (Q1 ; Q3)	N	Fréquence médiane (Q1 ; Q3)	Augmentation médiane de la fréquence vs. avant la vaccination (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 « According-To-Protocol » : conformément au protocole

[^] Réponse des lymphocytes T CD4[2+] spécifique à la gE = activité des lymphocytes T CD4+ spécifique à la gE, mesurée par coloration de cytokines intracellulaires (ICS = intracellular cytokine staining) (lymphocytes T CD4[2+] = lymphocytes T CD4+ exprimant au moins 2 des 4 marqueurs immunitaires sélectionnés)

* Mois 3 = 1 mois après l'administration de la 2^{ème} dose

** Mois 38 = 3 ans après l'administration de la 2^{ème} dose

N Nombre de sujets évaluable au temps spécifié pour la fréquence médiane

Q1 ; Q3 Premier et troisième quartiles

*** Les données CD4[2+] spécifiques de la gE dans le groupe d'âge 70 ans et plus proviennent seulement de l'étude ZOE-50, car l'activité des lymphocytes T CD4+ n'a pas été évaluée au cours de l'étude ZOE-70.

Les données provenant d'une étude clinique de suivi, de phase II, en ouvert, sur un seul groupe, menée chez des adultes âgés de 60 ans et plus (Zoster-024) indiquent que la réponse immunitaire induite par le vaccin (humorale et cellulaire), selon le schéma 0-2 mois, persiste jusqu'à environ 6 ans après la vaccination (N = 119). La concentration médiane des anticorps anti-gE était 7 fois plus élevée que la concentration médiane avant vaccination à l'inclusion. La fréquence médiane des lymphocytes T CD4[2+] spécifiques à la gE était 3,7 fois plus élevée qu'avant vaccination à l'inclusion.

Chez les adultes immunodéprimés âgés de 18 ans et plus, les réponses humorale et à médiation cellulaire (CMI) induite par Shingrix, administré à hauteur de 2 doses à 1-2 mois d'intervalle, ont été évaluées dans :

- une étude de phase I / II : Zoster-015 (sujets infectés par le VIH), la majorité (76,42%) étant stable sous traitement antirétroviral (pendant au moins un an) avec un nombre de lymphocytes T CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$;
- une étude de phase II / III : Zoster-028 (patients atteints de tumeurs solides et recevant une chimiothérapie) ;
- trois études de phase III : Zoster-002 (receveurs d'une GCSH autologue vaccinés post-greffe), Zoster-039 (patients atteints d'hémopathies malignes vaccinés pendant ou après la fin du traitement anticancéreux) et Zoster-041 (patients transplantés rénaux sous traitement chronique immunosuppresseur au moment de la vaccination).

Les réponses immunitaires spécifiques à la gE (humorale et CMI) induites par Shingrix dans toutes les populations étudiées de patients immunodéprimés sont présentées dans les tableaux 6 et 7, respectivement.

Tableau 6 : Immunogénicité humorale de Shingrix chez les adultes immunodéprimés âgés de 18 ans et plus (cohorte ATP pour l'immunogénicité)

Réponse immune anti-gE [^]					
Mois 3			Mois 13/18/25		
N	CMG (mUI/mL) (95% IC)	Augmentation médiane des concentrations vs avant la vaccination (Q1 ; Q3)	N	CMG (mUI/mL) (95% IC)	Augmentation médiane des concentrations vs avant la vaccination (Q1 ; Q3)
Zoster-002 (receveurs d'une GCSH autologue)					
82	12 753,2 (7 973,0 ; 20 399,4)	14,1 (1,7 ; 137,0)	54	Mois 13 : 3 183,8 (1 869,8 ; 5 421,2)	Mois 13 : 2,7 (1,0 ; 24,0)
			39	Mois 25 : 2 819,0 (1 387,1 ; 5 729,1)	Mois 25 : 1,3 (0,6 ; 44,7)
Zoster-028 (patients atteints de tumeurs solides)					
87	18 291,7 (14 432,1 ; 23 183,5)	21,5 (7,0 ; 45,2)	68	Mois 13 : 4 477,3 (3 482,4 ; 5 756,3)	Mois 13 : 4,1 (2,1 ; 7,9)
Zoster-039 (patients atteints d'hémopathies malignes)					
217	13 445,6 (10 158,9 ; 17 795,6)	17,2 (1,4 ; 87,4)	167	Mois 13 : 5 202,7 (4 074,8 ; 6 642,8)	Mois 13 : 5,1 (1,1 ; 17,0)
Zoster-041 (patients transplantés rénaux)					
121	19 163,8 (15 041,5 ; 24 416,0)	15,1 (6,1 ; 35,0)	111	Mois 13 : 8 545,1 (6 753,7 ; 10 811,5)	Mois 13 : 6,5 (3,1 ; 13,3)
Zoster-015 (patients infectés par le VIH)					
53	42 723,6 (31 233,0 ; 58 441,6)	40,9 (18,8 ; 93,0)	49	Mois 18 : 25 242,2 (19 618,9 ; 32 477,3)	Mois 18 : 24,0 (9,8 ; 39,7)

ATP « According-To-Protocol » : conformément au protocole

[^] Réponse immunitaire anti-gE = niveaux d'anticorps anti-gE, mesurés par un test d'immunoabsorption lié à une enzyme anti-gE (gE ELISA)

N Nombre de sujets évaluable au moment spécifié (pour la CMG)

IC Intervalle de confiance

CMG Concentration moyenne géométrique

Q1 ; Q3 Premier et troisième quartiles

Dans l'étude Zoster-028, les CMG à 1 mois post Dose 2 étaient de 22 974,3 (19 080,0 ; 27 663,5) dans le groupe ayant reçu la première dose de Shingrix au moins 10 jours avant un cycle de chimiothérapie (groupe Pré-Chimio) et de 9 328,0 (4 492,5 ; 19 368,2) dans le groupe ayant reçu la première dose de Shingrix simultanément à un cycle de chimiothérapie (groupe pendant la Chimio). Dans l'étude Zoster-039, les CMG à 1 mois post Dose 2 ont été de 19 934,7 (14 674,1 ; 27 081,2) dans le groupe ayant reçu la première dose de Shingrix après la fin d'un traitement anticancéreux complet et de 5 777,4 (3 342,5 ; 9 985,9) dans le groupe ayant reçu la première dose de Shingrix au cours d'un traitement anticancéreux. La pertinence clinique en termes d'impact sur l'efficacité, à court et à long terme, est inconnue.

Tableau 7 : Immunogénicité à médiation cellulaire de Shingrix chez les adultes immunodéprimés âgés de 18 ans et plus (cohorte ATP pour l'immunogénicité)

Réponse des cellules T CD4 [2+] spécifique à la gE [^]					
Mois 3			Mois 13/18/25		
N	Fréquence médiane (Q1 ; Q3)	Augmentation médiane de fréquence vs. pré-vaccination (Q1 ; Q3)	N	Fréquence médiane (Q1 ; Q3)	Augmentation médiane de fréquence vs. pré-vaccination (Q1 ; Q3)
Zoster-002 (receveurs d'une GCSH autologue)					
51	6 644,9 (1 438,3 ; 13 298,6)	109,0 (34,4 ; 2 716,4)	32	Mois 13 : 1 706,4 (591,4 ; 5 207,0)	Mois 13 : 43,6 (13,1 ; 977,8)
			30	Mois 25 : 2 294,4 (455,2 ; 3 633,2)	Mois 25 : 50,9 (15,3 ; 515,2)
Zoster-028* (patients atteints de tumeurs solides)					
22	778,8 (393,1 ; 1 098,2)	4,9 (1,7 ; 33,0)	18	Mois 13 : 332,9 (114,9 ; 604,6)	Mois 13 : 2,0 (1,3 ; 5,2)
Zoster-039 (patients atteints d'hémopathies malignes)					
53	3 081,9 (1 766,2 ; 7 413,6)	45,9 (16,4 ; 2 221,9)	44	Mois 13 : 1 006,7 (416,0 ; 3 284,5)	Mois 13 : 21,4 (7,5 ; 351,4)
Zoster-041 (patients transplantés rénaux)					
32	2 149,0 (569,4 ; 3 695,1)	47,7 (14,7 ; 439,6)	33	Mois 13 : 1 066,3 (424,8 ; 1 481,5)	Mois 13 : 16,9 (5,9 ; 211,4)
Zoster-015 (patients infectés par le VIH)					
41	2 809,7 (1 554,5 ; 4 663,7)	23,4 (8,5 ; 604,1)	49	Mois 18 : 1533,0 (770,0 ; 2 643,1)	Mois 18 : 12,0 (5,7 ; 507,0)

ATP « According-To-Protocol » : conformément au protocole

[^] Réponse des cellules T CD4 [2+] spécifique à la gE = activité des cellules T CD4 + spécifique à la gE, mesurée par le test de coloration intracellulaire des cytokines (CIC) (cellules T CD4 [2+] = cellules T CD4 + exprimant au moins 2 des 4 cellules immunitaires sélectionnées Marqueurs)

N Nombre de sujets évaluable au moment spécifié pour la fréquence médiane

Q1; Q3 Premier et troisième quartiles

* Le sang pour l'ICM n'a été prélevé que dans le groupe de sujets ayant reçu la première dose de Shingrix 8-30 jours avant le début d'un cycle de chimiothérapie (c'est-à-dire le plus grand groupe de l'étude)

Immunogénicité chez des sujets ayant reçu deux doses de Shingrix à six mois d'intervalle

L'efficacité n'a pas été évaluée pour le schéma 0-6 mois.

Lors d'une étude clinique de phase III en ouvert (Zoster-026), 238 adultes âgés de 50 ans et plus randomisés en deux groupes égaux ont reçu deux doses de Shingrix à deux ou six mois d'intervalle. La

réponse immunitaire humorale selon le schéma 0-6 mois était non-inférieure à celle selon le schéma 0-2 mois.

La CMG en anticorps anti-gE un mois après la dernière injection de vaccin était respectivement de 38 153,7 mUI/mL (IC à 95 % : 34 205,8 ; 42 557,3) selon le schéma 0-6 mois et de 44 376,3 mUI/mL (IC à 95 % : 39 697,0 ; 49 607,2) selon le schéma 0-2 mois.

Sujets avec un antécédent de zona avant la vaccination

Les sujets ayant un antécédent de zona ont été exclus des études ZOE-50 et ZOE-70. Dans une étude clinique de phase III, non contrôlée en ouvert (Zoster-033), 96 adultes âgés de 50 ans et plus, avec un antécédent de zona médicalement confirmé, ont reçu 2 doses de Shingrix à 2 mois d'intervalle. La confirmation virologique chez ces individus n'était pas prévue au protocole de l'étude. La CMG des anticorps anti-gE un mois après la dernière dose de vaccin était de 47 758,7 mUI/mL (IC à 95 % : 42 258,8 ; 53 974,4).

Neuf cas de zona suspectés ont été rapportés chez 6 sujets sur une période de suivi d'un an. Ce taux de récurrence était plus important comparativement à celui généralement rapporté lors des études observationnelles menées chez des individus non vaccinés ayant un antécédent de zona (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité chez les sujets précédemment vaccinés avec un vaccin vivant atténué contre le zona

Dans une étude clinique multicentrique de phase III en ouvert (Zoster-048), un schéma en 2 doses de Shingrix, administrées à deux mois d'intervalle, a été évalué chez 215 adultes âgés de 65 ans et plus, ayant reçu un vaccin vivant atténué contre le zona depuis 5 ans ou plus, versus 215 sujets appariés n'ayant jamais reçu de vaccin vivant atténué contre le zona. La réponse immunitaire de Shingrix n'a pas été impactée par cette vaccination antérieure.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Shingrix, dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans la prévention de la réactivation du virus varicelle-zona (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie aiguë et en administration répétée, de tolérance locale, de pharmacologie de sécurité (effets sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire) et de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre (antigène gE)

Saccharose

Polysorbate 80 (E 433)

Phosphate monosodique dihydraté (E 339)

Phosphate dipotassique (E 340)

Suspension (adjuvant AS01B)

Dioléoyl phosphatidylcholine (E 322)
Cholestérol
Chlorure de sodium
Phosphate disodique anhydre (E 339)
Phosphate monopotassique (E 340)
Eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution :

La stabilité physico-chimique du vaccin reconstitué a été démontrée pendant 24 heures à 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, le vaccin doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation du vaccin reconstitué avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur ; elles ne devraient normalement pas dépasser 6 heures entre 2 °C et 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Poudre pour 1 dose dans un flacon (verre de type I) avec bouchon (caoutchouc butyl)
- Suspension pour 1 dose dans un flacon (verre de type I) avec bouchon (caoutchouc butyl)

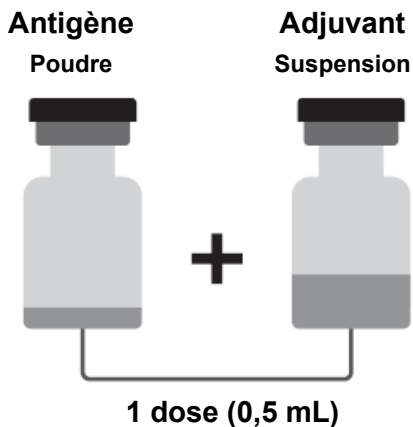
Shingrix est disponible en boîte contenant 1 flacon de poudre et 1 flacon de suspension ou en boîte contenant 10 flacons de poudre et 10 flacons de suspension.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Shingrix est composé d'un flacon avec un capuchon amovible brun contenant la poudre (antigène) et un flacon avec un capuchon amovible bleu-vert contenant la suspension (adjuvant).

La poudre et la suspension doivent être reconstituées avant administration.



La poudre et la suspension doivent être inspectées visuellement afin de mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou une modification d'apparence. Si l'un ou l'autre des cas est observé, ne pas reconstituer le vaccin.

Comment préparer Shingrix

Shingrix doit être reconstitué avant administration.

1. Prélever à l'aide d'une seringue la totalité du flacon contenant la suspension.
2. Injecter tout le contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre.
3. Agiter doucement jusqu'à ce que la poudre soit totalement dissoute.

Le vaccin reconstitué est un liquide opalescent, incolore à brunâtre pâle.

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement afin de mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou un changement d'apparence. Si l'un ou l'autre des cas est observé, ne pas administrer le vaccin.

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé rapidement. Si cela n'est pas possible, le vaccin doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). S'il n'est pas utilisé dans les 6 heures, éliminer le vaccin.

Avant l'administration

1. Prélever à l'aide d'une seringue la totalité du flacon contenant le vaccin reconstitué.
2. Changer l'aiguille de la seringue afin d'utiliser une nouvelle aiguille pour administrer le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 Mars 2018

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart
BELGIQUE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1 FLACON ET 1 FLACON
10 FLACONS ET 10 FLACONS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Shingrix, poudre et suspension pour suspension injectable
Vaccin zona (recombinant, avec adjuvant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après reconstitution, 1 dose (0,5 mL) contient 50 microgrammes de glycoprotéine E du virus Varicelle-Zona (VZV) recombinant et l'adjuvant AS01B.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
saccharose
polysorbate 80
phosphate monosodique dihydraté
phosphate dipotassique
dioléoyl phosphatidylcholine
cholestérol
chlorure de sodium
phosphate disodique anhydre
phosphate monopotassique
eau pour préparations injectables
Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et suspension pour suspension injectable
1 flacon : poudre (antigène)
1 flacon : suspension (adjuvant)

10 flacons : poudre (antigène)
10 flacons : suspension (adjuvant)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire

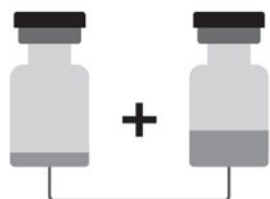
6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Poudre et suspension à reconstituer avant administration

Antigène Adjuvant



1 dose (0,5 mL)

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1272/001 – 1 flacon et 1 flacon
EU/1/18/1272/002 – 10 flacons et 10 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Antigène pour Shingrix
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Mélanger avec l'adjuvant

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE SUSPENSION

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Adjuvant pour Shingrix

2. MODE D'ADMINISTRATION

Mélanger avec l'antigène

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose (0,5 mL)

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Shingrix, poudre et suspension pour suspension injectable

Vaccin zona (recombinant, avec adjuvant)

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Shingrix et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Shingrix
3. Comment est administré Shingrix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Shingrix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Shingrix et dans quels cas est-il utilisé

Dans quels cas Shingrix est-il utilisé ?

Shingrix est un vaccin qui aide à protéger les adultes contre le zona et les névralgies post-zostériennes (NPZ), qui sont des douleurs le long des nerfs, de longue durée, apparaissant à la suite d'un zona.

Shingrix est administré aux :

- adultes âgés de 50 ans et plus ;
- adultes âgés de 18 ans et plus, avec un risque accru de zona.

Shingrix ne peut pas être utilisé pour prévenir la varicelle.

Qu'est-ce que le zona ?

- Le zona est une éruption cutanée avec des vésicules, souvent douloureuse. L'éruption survient habituellement sur une seule partie du corps et peut durer plusieurs semaines.
- Le virus responsable du zona est le même que celui de la varicelle.
- Une fois que vous avez eu la varicelle, le virus reste dans votre corps au niveau des cellules nerveuses.
- Parfois, après de nombreuses années, si votre système immunitaire (défenses naturelles du corps) s'affaiblit (à cause de l'âge, d'une maladie ou d'un médicament que vous prenez), le virus peut provoquer un zona.

Complications liées au zona

Le zona peut entraîner des complications.

La complication du zona la plus fréquente est la suivante :

- douleurs le long des nerfs, de longue durée, appelées névralgies post-zostériennes ou NPZ. Après la cicatrisation des vésicules, vous pouvez encore ressentir des douleurs qui peuvent durer des mois ou des années et qui peuvent être sévères.

D'autres complications du zona peuvent être :

- des cicatrices au niveau des vésicules.
- des infections de la peau, une faiblesse, une paralysie des muscles et/ou une perte de l'audition ou de la vue (ces effets sont moins fréquents).

Comment agit Shingrix ?

Shingrix rappelle à votre organisme l'existence du virus responsable du zona. Cela aide votre système immunitaire (défenses naturelles du corps) à être prêt pour combattre le virus et à vous protéger contre le zona et ses complications.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Shingrix

Vous ne devez pas recevoir Shingrix si

- vous êtes allergique aux substances actives ou à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin mentionnés à la rubrique 6. Les signes de réaction allergique peuvent inclure une éruption cutanée avec démangeaison, une difficulté à respirer et un gonflement du visage ou de la langue.

Vous ne devez pas recevoir Shingrix si l'une des situations ci-dessus vous concerne. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir Shingrix si :

- vous avez une infection sévère avec une température élevée (fièvre). Dans ce cas, la vaccination devra peut-être être différée jusqu'à votre guérison. Une infection mineure telle qu'un rhume ne devrait pas poser problème, mais parlez-en d'abord avec votre médecin.
- vous avez des problèmes de saignements ou vous faites facilement des bleus.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de recevoir Shingrix.

Un évanouissement peut survenir avant ou après la vaccination, en réaction à l'injection avec une aiguille. Si vous vous êtes déjà évanoui lors d'une précédente injection, prévenez le médecin ou l'infirmière.

Shingrix ne peut pas être utilisé comme traitement si vous présentez déjà un zona ou des complications qui y sont liées.

Comme tous les vaccins, Shingrix peut ne pas protéger complètement toutes les personnes vaccinées.

Parlez à votre médecin si vous présentez une inflammation temporaire des nerfs, provoquant des douleurs, une faiblesse et une paralysie (appelée syndrome de Guillain-Barré) après avoir reçu Shingrix. Un risque légèrement accru de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré (estimé à 3 cas supplémentaires par million de doses administrées) a été rapporté chez les personnes âgées de 65 ans et plus après avoir reçu Shingrix.

Autres médicaments et Shingrix

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance, ou si vous avez récemment été vacciné par un autre vaccin.

Shingrix peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Chaque vaccin doit être administré en un site d'injection différent.

Vous pouvez être plus susceptible d'avoir de la fièvre et/ou des frissons lorsque vous recevrez un vaccin polysaccharidique pneumococcique à 23 valences en même temps que Shingrix.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains effets mentionnés ci-dessous en rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » peuvent temporairement affecter la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien.

Shingrix contient du sodium et du potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient du potassium, moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

3. Comment est administré Shingrix

- Shingrix est injecté dans un muscle (généralement, dans le haut du bras).
- Vous recevrez 2 injections à 2 mois d'intervalle. Si une flexibilité dans le schéma vaccinal est nécessaire, la seconde dose peut être administrée entre 2 et 6 mois après la première dose. En fonction de votre état de santé, votre médecin peut également vous recommander de recevoir la deuxième injection 1 mois après la première injection.
- Vous serez informé de la date à laquelle revenir pour recevoir la seconde dose de Shingrix.

Veillez à bien recevoir le schéma complet de vaccination (2 doses). Cela optimisera la protection induite par Shingrix.

Shingrix peut vous être administré si vous avez déjà reçu un vaccin vivant atténué contre le zona. Contactez votre médecin pour plus d'informations.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables rapportés durant les essais cliniques et après commercialisation de Shingrix :

Très fréquent (pouvant survenir pour plus d'1 dose de vaccin sur 10) :

- Maux de tête (céphalées)
- Troubles gastro-intestinaux (incluant nausées, vomissements, diarrhée et/ou douleur à l'estomac)
- Douleur au niveau des muscles (myalgie)
- Douleur, rougeur et gonflement au site d'injection
- Sensation de fatigue
- Frissons
- Fièvre

Fréquent (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 10) :

- Démangeaison au site d'injection (prurit)
- Sensation générale de malaise

Peu fréquent (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 100) :

- Gonflement des ganglions au niveau du cou, des aisselles ou de l'aîne
- Douleur au niveau des articulations

Rare (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 1000) :

- Réactions allergiques comprenant une éruption cutanée, de l'urticaire, un gonflement du visage, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté pour déglutir ou respirer (angio-œdème)

La plupart de ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée et de courte durée.

Les adultes immunodéprimés âgés de 18 à 49 ans peuvent présenter plus d'effets secondaires que les adultes immunodéprimés âgés de 50 ans et plus.

Les adultes âgés de 50 à 69 ans peuvent présenter plus d'effets indésirables que ceux âgés de 70 ans et plus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Shingrix

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et le carton. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jeter aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Shingrix

- Les substances actives sont :

Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient :

Antigène glycoprotéine E² du Virus Varicelle-Zona¹ 50 microgrammes

¹ Virus Varicelle-Zona = VZV (Varicella Zoster Virus)

² avec adjuvant AS01_B contenant :

extrait de plante *Quillaja saponaria* Molina, fraction 21 (QS-21) 50 microgrammes

3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) issu de *Salmonella minnesota* 50 microgrammes

La glycoprotéine E est une protéine présente dans le Virus Varicelle-Zona. Cette protéine n'est pas infectieuse.

L'adjuvant (AS01_B) est utilisé pour améliorer la réponse de l'organisme au vaccin.

- Les autres composants sont :

- **Poudre** : saccharose, polysorbate 80 (E 433), phosphate monosodique dihydraté (E 339), phosphate dipotassique (E 340).
- **Suspension** : dioleoyl phosphatidylcholine (E 322), cholestérol, chlorure de sodium, phosphate disodique anhydre (E 339), phosphate monopotassique (E 340) et eau pour solutions injectables.

Voir rubrique 2 « Shingrix contient du sodium et du potassium »

Comment se présente Shingrix et contenu de l'emballage extérieur

Poudre et suspension pour suspension injectable. La poudre est blanche. La suspension est un liquide opalescent, incolore à brunâtre pâle.

Une dose du vaccin Shingrix est composée de :

- 1 flacon de poudre (antigène) et
- 1 flacon de suspension (adjuvant)

Shingrix est disponible en boîte contenant 1 flacon de poudre et 1 flacon de suspension ou en boîte contenant 10 flacons de poudre et 10 flacons de suspension.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA Тел. +359
80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

Norge

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44(0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

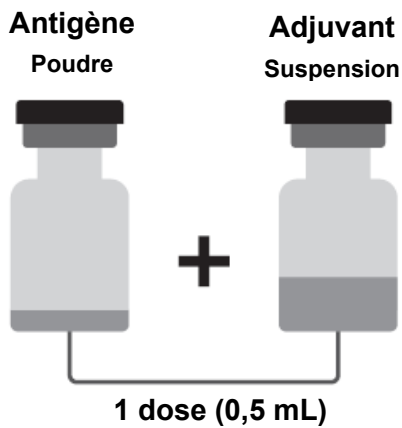
Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Shingrix est composé d'un flacon avec un capuchon amovible brun contenant la poudre (antigène) et un flacon avec un capuchon amovible bleu-vert contenant la suspension (adjuvant).

La poudre et la suspension doivent être reconstituées avant administration.



La poudre et la suspension doivent être inspectées visuellement afin de mettre en évidence la présence de particules étrangère et/ou une modification d'apparence. Si l'un ou l'autre des cas est observé, ne pas reconstituer le vaccin.

Comment préparer Shingrix :

Shingrix doit être reconstitué avant administration.

1. Prélever à l'aide d'une seringue la totalité du flacon contenant la suspension.
2. Injecter tout le contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre.
3. Agiter doucement jusqu'à ce que la poudre soit totalement dissoute.

Le vaccin reconstitué est un liquide opalescent, incolore à brunâtre pâle.

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement afin de mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou une modification d'apparence. Si l'un ou l'autre des cas est observé, ne pas administrer le vaccin.

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé rapidement. Si cela n'est pas possible, le vaccin doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). S'il n'est pas utilisé dans les 6 heures, éliminer le vaccin.

Avant l'administration :

1. Prélever à l'aide d'une seringue la totalité du flacon contenant le vaccin reconstitué.
2. Changer l'aiguille de la seringue afin d'utiliser une nouvelle aiguille pour administrer le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.