

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Shingrix polvere e sospensione per sospensione iniettabile
Vaccino per l'herpes zoster (ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo ricostituzione, una dose (0,5 mL) contiene:

Antigene glicoproteina E^{2,3} del Virus Varicella Zoster¹ 50 microgrammi

¹ Virus Varicella Zoster = *Varicella Zoster Virus*, VZV

² adiuvato con AS01_B contenente:

estratto di pianta *Quillaja saponaria* Molina, frazione 21 (QS-21) 50 microgrammi

3-O-desacyl-4'-monofosforil lipide A (MPL) da *Salmonella minnesota* 50 microgrammi

³ glicoproteina E (gE) prodotta con tecnologia DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e sospensione per sospensione iniettabile.

La polvere è bianca.

La sospensione è un liquido opalescente, da incolore a marrone pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Shingrix è indicato per la prevenzione dell'herpes zoster (HZ) e della nevralgia post-erpetica (*post-herpetic neuralgia*, PHN), in:

- adulti di età pari o superiore a 50 anni
- adulti di età pari o superiore a 18 anni ad aumentato rischio di HZ.

L'uso di Shingrix deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La schedula di vaccinazione primaria consiste di due dosi da 0,5 mL ciascuna: una dose iniziale seguita da una seconda dose 2 mesi dopo.

Se è necessaria flessibilità nella schedula di vaccinazione, la seconda dose può essere somministrata tra 2 e 6 mesi dopo la prima dose (vedere paragrafo 5.1).

Per i soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo dopo la vaccinazione primaria (vedere paragrafo 5.1).

Shingrix può essere somministrato con la stessa schedula di vaccinazione in individui precedentemente

vaccinati con il vaccino vivo attenuato dell'HZ (vedere paragrafo 5.1).

Shingrix non è indicato per la prevenzione dell'infezione primaria da varicella (chickenpox).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Shingrix nei bambini e negli adolescenti non è stata ancora stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per via intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Prima dell'immunizzazione

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e supervisione medica devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con Shingrix deve essere posticipata nei soggetti che soffrono di una malattia febbrile acuta severa. Tuttavia, la presenza di una infezione lieve, come un raffreddore, non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Come con qualsiasi vaccino, una risposta immunitaria protettiva può non essere ottenuta in tutti i soggetti vaccinati.

Il vaccino è solo per uso profilattico e non è destinato al trattamento di malattia clinica conclamata.

Shingrix non deve essere somministrato per via intravascolare o intradermica.

La somministrazione per via sottocutanea non è raccomandata.

L'errata somministrazione per via sottocutanea può portare ad un aumento delle reazioni locali transitorie.

Shingrix deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione in quanto in questi soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. È importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

In uno studio osservazionale post-marketing, in soggetti di età pari o superiore a 65 anni, è stato osservato un aumento del rischio di sindrome di Guillain-Barré (stimato in 3 casi addizionali su un milione di dosi somministrate) durante i 42 giorni successivi la vaccinazione con Shingrix. Le informazioni disponibili non sono sufficienti a determinare una relazione causale con Shingrix.

Non ci sono dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia a supporto della sostituzione di una dose di Shingrix con una dose di un altro vaccino HZ.

Ci sono dati limitati a supporto dell'uso di Shingrix in individui con una storia di HZ (vedere paragrafo 5.1). Gli operatori sanitari devono pertanto valutare i benefici e i rischi della vaccinazione HZ su base individuale.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose, cioè essenzialmente “senza potassio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Shingrix può essere somministrato in concomitanza con il vaccino contro l'influenza stagionale inattivato non adiuvato, con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23), con il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) o con il vaccino, difterico, tetanico e pertossico (componente acellulare) (dTpa) ad antigene ridotto. I vaccini devono essere somministrati in siti di iniezione diversi.

In quattro studi clinici, controllati, in aperto, di fase III, adulti di età ≥ 50 anni sono stati randomizzati a ricevere 2 dosi di Shingrix a distanza di 2 mesi, somministrate sia contemporaneamente alla prima dose o non contemporaneamente ad un vaccino antinfluenzale stagionale inattivato non adiuvato (N=828; Zoster-004), a un vaccino PPV23 (N=865; Zoster-035), a un vaccino PCV13 (N=912; Zoster-059) o a un vaccino dTpa formulato con 0,3 milligrammi di Al³⁺ (N=830; Zoster-042).

Le risposte immunitarie dei vaccini co-somministrati non sono state influenzate, ad eccezione delle medie geometriche delle concentrazioni più basse (GMCs) per uno degli antigeni della pertosse (pertactina) quando Shingrix è co-somministrato con il vaccino dTpa. Non è nota la rilevanza clinica di questi dati.

Le reazioni avverse febbre e brividi si sono manifestate con maggiore frequenza quando il vaccino PPV23 è stato somministrato in concomitanza con Shingrix (16% e 21%, rispettivamente) confrontato con Shingrix somministrato da solo (7% per entrambi gli effetti indesiderati).

A causa della mancanza di dati l'uso concomitante con altri vaccini non è raccomandato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati riguardanti l'uso di Shingrix nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Shingrix durante la gravidanza.

Allattamento

Non è stato studiato l'effetto sui bambini allattati al seno da mamme a cui è stato somministrato Shingrix.

Non è noto se Shingrix sia escreto nel latte materno.

Fertilità

Gli studi su animali indicano che non ci sono effetti diretti o indiretti sulla fertilità nei maschi e nelle femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Shingrix può avere una leggera influenza sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari nei 2-3 giorni successivi alla vaccinazione. Si possono verificare stanchezza e malessere dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In adulti di 50 anni di età e oltre, l'effetto indesiderato più frequentemente riportato è stato dolore al sito di iniezione (68,1% globale/dose; 3,8% massiccia/dose), mialgia (32,9% globale/dose; 2,9% massiccia/dose), stanchezza (32,2% globale/dose; 3,0% massiccia/dose) e cefalea (26,3% globale/dose; 1,9% massiccia/dose). La maggioranza di queste reazioni è stata non di lunga durata (durata mediana da 2 a 3 giorni). Le reazioni riportate come severe hanno avuto una durata da 1 a 2 giorni.

Negli adulti di età ≥ 18 anni che sono immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia (indicata come immunocompromissione (IC)), il profilo di sicurezza era coerente con quello osservato negli adulti di età pari o superiore a 50 anni. I dati negli adulti, di età compresa tra 18 e 49 anni, ad aumentato rischio di HZ che non sono IC sono limitati.

Complessivamente, si è verificata una maggiore incidenza di alcune reazioni avverse nelle fasce di età più giovani:

- studi in adulti con IC di età ≥ 18 anni (analisi aggregata): l'incidenza di dolore nel sito di iniezione, stanchezza, mialgia, cefalea, brividi e febbre era più elevata negli adulti di età compresa tra 18 e 49 anni rispetto a quelli di età pari o superiore a 50 anni.
- studi negli adulti di età ≥ 50 anni (analisi aggregata): l'incidenza di mialgia, stanchezza, cefalea, brividi, febbre e sintomi gastrointestinali è stata più elevata negli adulti di età compresa tra 50 e 69 anni rispetto a quelli di età pari o superiore a 70 anni.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza presentato di seguito è basato su un'analisi aggregata di dati generati da studi clinici placebo-controllati su 5 887 adulti di età compresa fra 50-69 anni e 8 758 adulti di età ≥ 70 anni.

Negli studi clinici in adulti con IC di età ≥ 18 anni (1 587 soggetti) il profilo di sicurezza è coerente con i dati presentati nella Tabella 1 seguente.

Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate durante la sorveglianza post-marketing. Le reazioni avverse sono riportate in accordo alla seguente frequenza:

Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	($\geq 1/100 < 1/10$)
Non comune	($\geq 1/1\ 000 < 1/100$)
Raro	($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$)

Molto raro (< 1/10 000)

Le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità all'interno di ciascuna classe di frequenza

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi ¹	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	linfadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	reazioni di ipersensibilità inclusa eruzione cutanea, orticaria, angioedema ²
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	cefalea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	sintomi gastrointestinali (inclusi nausea, vomito, diarrea e/o dolore addominale)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	mialgia
	Non comune	artralgia
Patologie generali e condizioni relative al sito di somministrazione	Molto comune	reazione al sito di iniezione (come dolore, rossore, gonfiore), stanchezza, brividi, febbre
	Comune	prurito al sito di iniezione, malessere

¹In accordo alla terminologia MedDRA (dizionario medico per attività registrative)

² Reazioni avverse da segnalazioni spontanee

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, vaccini varicella zoster, ATC code: J07BK03

Meccanismo d'azione

Shingrix è stato progettato combinando l'antigene specifico (gE) di VZV con un sistema adiuvante (AS01_B) per indurre risposte immunitarie cellulari e umorali specifiche all'antigene in individui con immunità preesistente verso VZV.

I dati pre-clinici mostrano che AS01_B induce un'attivazione locale e transitoria del sistema immunitario innato attraverso specifici percorsi molecolari. Ciò facilita il reclutamento e l'attivazione

di cellule presentanti l'antigene che trasportano antigeni derivati da gE nel linfonodo drenante, che a sua volta porta alla generazione di cellule CD4+ T e anticorpi specifici. L'effetto adiuvante di AS01_B è il risultato di interazioni tra MPL e QS-21 formulati in liposomi.

Efficacia clinica di Shingrix

Efficacia verso Herpes Zoster (HZ) e verso la Nevralgia Post-erpetica (PHN)

Sono stati condotti due studi di fase III, placebo-controllati, con osservatore in cieco che hanno valutato l'efficacia di Shingrix in adulti di età ≥ 50 anni con 2 dosi somministrate a distanza di 2 mesi:

- ZOE-50 (Zoster-006): oorte Totale dei Vaccinati (TVC) 15 405 adulti ≥ 50 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Shingrix (N=7 695) o placebo (N=7 710),
- ZOE-70 (Zoster-022): TVC di 13 900 adulti ≥ 70 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Shingrix (N=6 950) o placebo (N=6 950).

Gli studi non sono stati disegnati per dimostrare l'efficacia in sottogruppi di individui fragili, compresi quelli con multiple comorbidità, sebbene questi soggetti non siano stati esclusi dagli studi.

Sono stati condotti due studi di fase III, placebo-controllati, con osservatore in cieco che hanno valutato l'efficacia di Shingrix in adulti con IC di età ≥ 18 anni con 2 dosi somministrate a distanza di 1-2 mesi:

- Zoster-002: TVC di 1 846 pazienti soggetti a trapianti di cellule staminali ematopoietiche autologhe (aHSCT) che hanno ricevuto almeno una dose di Shingrix (N = 922) o placebo (N = 924) 50-70 giorni post-trapianto, il 21,3% (Shingrix) e il 20,5% (placebo) dei soggetti hanno ricevuto almeno un trattamento immunosoppressivo (IS) (per una durata di almeno un giorno) da HSCT fino a 30 giorni dopo la dose 2 (TVC). La percentuale di soggetti per malattia di base era: 53,1% (Shingrix) e 53,4% (placebo) per mieloma multiplo (MM) e 46,9% (Shingrix) e 46,6% (placebo) per altre diagnosi.
- Zoster-039: TVC di 562 soggetti con neoplasie ematologiche che hanno ricevuto almeno una dose di Shingrix (N = 283) o placebo (N = 279) durante un ciclo di terapia del cancro (37%) o dopo il ciclo completo di terapia del cancro (63%). La percentuale di soggetti per malattia sottostante era: 70,7% (Shingrix) e 71,3% (placebo) per MM e altre malattie, 14,5% (Shingrix) e 14,0% (placebo) per linfoma a cellule B non Hodgkin (NHBCL) e 14,8% (Shingrix) e 14,7% (placebo) per leucemia linfocitica cronica (LLC).

Questi studi non sono stati progettati per valutare l'impatto dell'uso concomitante di terapia IS sull'efficacia del vaccino o per valutare l'impatto di trattamenti IS specifici sull'efficacia del vaccino. La maggior parte dei soggetti vaccinati non era in terapia IS al momento della vaccinazione (vedere sopra). Non tutti i tipi di terapie IS sono stati utilizzati nelle popolazioni studiate.

L'incidenza di casi di HZ e PHN così come l'efficacia del vaccino sono stati osservati nella Coorte Totale dei Vaccinati modificata (mTVC), ossia escludendo gli adulti che non hanno ricevuto la seconda dose di vaccino o quelli per i quali è stata confermata la diagnosi di HZ entro 1 mese dopo la seconda dose.

Shingrix ha significativamente ridotto l'incidenza di HZ rispetto al placebo in:

- adulti di età ≥ 50 anni (ZOE-50): (6 vs 210 casi);
- adulti di età ≥ 70 anni (analisi aggregata di ZOE-50 e ZOE-70): 25 vs 284 casi;
- adulti di età ≥ 18 anni con aHSCT (Zoster-002): 49 vs 135 casi;
- adulti di età ≥ 18 anni con neoplasie ematologiche (Zoster-039): 2 vs 14 casi. L'efficacia del vaccino è stata valutata post-hoc.

Risultati di efficacia del vaccino verso HZ sono presentati in Tabella 2.

Tabella 2: Efficacia di Shingrix verso HZ (mTVC)

Età	Shingrix	Placebo	
-----	----------	---------	--

(anni)	Numero di soggetti valutati	Numero di casi HZ	Tasso di incidenza per 1 000 anni persona	Numero di soggetti valutati	Numero di casi HZ	Tasso di incidenza per 1 000 anni persona	Efficacia del vaccino (%) [95% IC]
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]
Analisi aggregata ZOE-50 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*** (soggetti aHSCT #)							
≥ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	68,2 [55,5; 77,6]
18-49	213	9	21,5	212	29	76,0	71,8 [38,7; 88,3]
≥ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	67,3 [52,6; 77,9]
Zoster-039 (pazienti con neoplasie ematologiche#)							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	87,2**** [44,2; 98,6]

IC Intervallo di Confidenza

* In un periodo di follow-up mediano di 3,1 anni

** In un periodo di follow-up mediano di 4,0 anni

I dati ottenuti nei soggetti di età ≥ 70 anni provengono dalle analisi aggregate predefinite di ZOE-50 e ZOE-70 (mTVC) poiché queste analisi forniscono le stime più robuste per l'efficacia del vaccino in questo gruppo di età.

*** Per un periodo di follow-up mediano di 21 mesi

**** Il calcolo del VE è stato eseguito post-hoc; periodo di follow-up mediano di 11,1 mesi

è stata consentita la profilassi virale in linea con lo standard di cura locale

Negli studi ZOE-50 e ZOE-70 sono stati arruolati circa 13 000 soggetti con condizioni mediche sottostanti, incluse le condizioni associate ad un rischio più elevato di HZ. L'analisi post-hoc dell'efficacia contro HZ confermato eseguita in pazienti con condizioni comuni (malattia renale cronica, malattia polmonare cronica ostruttiva, malattia dell'arteria coronarica, depressione o diabete mellito), indica che l'efficacia del vaccino è allineata con l'efficacia complessiva verso HZ.

Shingrix ha significativamente diminuito l'incidenza di PHN confrontato con placebo in:

- adulti di età ≥ 50 anni (ZOE-50): 0 vs 18 casi;
- adulti di età ≥ 70 anni (analisi aggregata di ZOE-50 e ZOE-70): 4 vs 36 casi;
- adulti di età ≥ 18 anni con aHSCT (Zoster-002): 1 vs 9 casi.

Risultati di efficacia del vaccino verso PHN sono presentati in Tabella 3.

Tabella 3: Efficacia di Shingrix contro la PHN (mTVC)

Età (anni)	Shingrix			Placebo			Efficacia del vaccino (%) [95% IC]
	Numero di soggetti valutati	Numero di casi di PHN*	Tasso di incidenza per 1 000 anni persona	Numero di soggetti valutati	Numero di casi di PHN	Tasso di incidenza per 1 000 anni persona	
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]
Analisi aggregata ZOE-50 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**** (soggetti aHSCT #)							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	89,3 [22,5; 99,8]
18-49	213	0	0,0	212	1	2,2	100,0[§] [< 0; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	88,0 [10,4; 99,8]

- * PHN definito come dolore zoster-associato valutato come ≥ 3 (in una scala da 0-10), persistente o con comparsa dopo più di 90 giorni dopo l'inizio del rash da zoster utilizzando lo Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)
- IC Intervallo di Confidenza
- ** In un periodo di follow-up mediano di 4,1 anni
- *** In un periodo di follow-up mediano di 4,0 anni
I dati ottenuti nei soggetti di età ≥ 70 anni provengono dalle analisi aggregate predefinite di ZOE-50 e ZOE-70 (mTVC) poiché queste analisi forniscono le stime più robuste per l'efficacia del vaccino in questo gruppo di età.
- **** In un periodo di follow-up mediano di 21 mesi
- § Non statisticamente significativo
- # è stata consentita profilassi antivirale in linea con gli standard di cura locali

Il beneficio di Shingrix nella prevenzione della PHN può essere attribuito all'effetto del vaccino sulla prevenzione dell'HZ. Non poteva essere dimostrata un'ulteriore riduzione dell'incidenza di PHN nei soggetti con HZ confermato, a causa del numero limitato di casi di HZ nel gruppo vaccino.

Al quarto anno successivo alla vaccinazione, l'efficacia contro HZ è stata pari a 93,1% (95% IC: 81,2; 98,2) e 87,9% (95% IC: 73,3; 95,4) negli adulti di età ≥ 50 anni (ZOE-50) e in adulti di età ≥ 70 anni (raggruppati ZOE-50 e ZOE-70), rispettivamente.

La durata della protezione oltre i 4 anni è attualmente in fase di valutazione.

Nello Zoster-002, durante un periodo di follow-up a partire da 1 mese dopo la dose 2 (cioè corrispondente a circa 6 mesi dopo un aHSCT) fino a 1 anno dopo un aHSCT, quando il rischio per HZ è il più alto, l'efficacia contro HZ era del 76,2% (IC al 95%: 61,1; 86,0).

Efficacia contro le complicanze associate all'HZ diverse da PHN

Le complicanze (diverse da PHN) correlate all'HZ valutate erano: vasculiti da HZ, malattia disseminata, patologia oftalmica, patologia neurologica incluso ictus e patologia viscerale. Nell'analisi aggregata di ZOE-50 e ZOE-70, Shingrix ha significativamente ridotto queste complicanze correlate all'HZ del 93,7% (95% IC: 59,5; 99,9) e 91,6% (95% IC: 43,3; 99,8) negli adulti di età ≥ 50 anni (1 caso vs 16) e negli adulti di età ≥ 70 anni (1 caso vs 12), rispettivamente. Durante questi studi non sono stati riportati casi di patologia viscerale o ictus.

In Zoster-002, Shingrix ha ridotto significativamente le complicanze correlate alla HZ del 77,8% (IC 95%: 19,0; 96,0) in pazienti di età ≥ 18 anni con HSCT (3 vs 13 casi).

Inoltre, in Zoster-002, Shingrix ha ridotto in modo significativo i ricoveri ospedalieri correlati all'HZ dell'84,7% (IC 95%: 32,1; 96,6) (2 vs 13 casi).

Effetto di Shingrix sul dolore associato a HZ

Nel complesso in ZOE-50 e in ZOE-70, vi era una tendenza generale di dolore meno severo associato a HZ in soggetti vaccinati con Shingrix rispetto al placebo. A seguito dell'elevata efficacia del vaccino nei confronti di HZ, si è registrato un basso numero di casi e non è stato quindi possibile trarre conclusioni definitive su questi obiettivi dello studio.

Nei soggetti ≥ 70 anni con almeno un episodio di HZ confermato (ZOE-50 e ZOE-70 aggregati), Shingrix ha ridotto significativamente l'utilizzo e la durata delle terapie per il dolore associato ad HZ del 39,0% (95% IC: 11,9; 63,3) e 50,6% (95% IC: 8,8; 73,2) rispettivamente. La durata mediana dell'uso del farmaco per il dolore era rispettivamente di 32 e 44 giorni nel gruppo Shingrix e nel gruppo placebo.

In soggetti con almeno un episodio di HZ confermato, Shingrix ha ridotto significativamente il punteggio medio del dolore massimo rispetto al placebo sull'intero episodio di HZ (media = 3,9 vs 5,5, valore P = 0,049 e media = 4,5 vs 5,6, valore P = 0,043, in soggetti ≥ 50 anni (ZOE-50) e ≥ 70 anni (ZOE-50 e ZOE-70 aggregati), rispettivamente. Inoltre, in soggetti di età ≥ 70 anni (ZOE-50 e ZOE-70 aggregati), Shingrix ha ridotto significativamente il punteggio massimo di dolore peggiore rispetto al placebo sull'intero episodio di HZ (media = 5,7 vs 7,0, valore P = 0,032).

Il punteggio dell'impatto della malattia (BOI) incorpora l'incidenza di HZ con la severità e la durata del dolore acuto e cronico correlato a HZ in un periodo di 6 mesi dopo l'insorgenza dell'eruzione. L'efficacia nella riduzione del BOI era del 98,4% (IC 95%: 92,2; 100) in soggetti di età ≥ 50 anni (ZOE-50) e 92,1% (IC 95%: 90,4; 93,8) in soggetti ≥ 70 anni (ZOE-50 e ZOE-70 aggregati).

In Zoster-002, Shingrix ha ridotto significativamente la durata del dolore severo "più elevato" associato a HZ del 38,5% (IC 95%: 11,0; 57,6) in pazienti di età ≥ 18 anni con aHSCT con almeno un episodio di HZ confermato. Shingrix ha ridotto significativamente il punteggio medio massimo del dolore rispetto al placebo nell'intero episodio di HZ (media = 4,7 contro 5,7, valore-P = 0,018) e il punteggio peggiore massimo del dolore rispetto al placebo durante l'intero episodio di HZ (media = 5,8 contro 7,1, valore-P = 0,011).

La percentuale di soggetti con almeno un episodio di HZ confermato in Zoster-002 utilizzando almeno un antidolorifico era del 65,3% e 69,6% nel gruppo Shingrix e placebo, rispettivamente. La durata mediana dell'uso di antidolorifici è stata di 21,5 e 47,5 giorni nel gruppo Shingrix e placebo, rispettivamente.

Inoltre, in Zoster-002, l'efficacia nel ridurre il punteggio BOI è stata dell'82,5% (IC 95%: 73,6%, 91,4%).

Immunogenicità di Shingrix

Non è stato stabilito un correlato immunologico di protezione; quindi il livello di risposta immunitaria che fornisce protezione contro HZ è sconosciuto.

In adulti di età ≥ 50 anni, le risposte immunitarie a Shingrix, somministrato in due dosi a due mesi di distanza, sono state valutate in un sottoinsieme di soggetti dagli studi di efficacia di fase III ZOE-50 [immunità umorale e immunità cellulo-mediata (CMI)] e ZOE-70 (immunità umorale). Le gE-specifiche (umorali e CMI) indotte da Shingrix sono presentate in Tabella 4 e 5 rispettivamente.

Tabella 4: Immunogenicità umorale di Shingrix in adulti di età ≥ 50 anni (coorte ATP per l'immunogenicità)

Risposta immunitaria anti-gE [^]						
Gruppo di età (anni)	Mese 3*			Mese 38**		
	N	GMC (mLU/mL) (95% IC)	Aumento mediano delle concentrazioni rispetto alla pre-vaccinazione (Q1; Q3)	N	GMC(mLU/mL) (95% IC)	Aumento mediano delle concentrazioni rispetto alla pre-vaccinazione (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)
Analisi aggregata 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 According-To-Protocol

[^] Risposta immunitaria anti-gE = livello di anticorpi anti-gE, misurata con un test immunosorbente legato all'enzima anti-gE (gE ELISA)

* Mese 3 = 1 mese dopo la dose 2

** Mese 38 = 3 anni dopo la dose 2

N Numero di soggetti valutati al momento specificato (per la GMC)

IC Intervallo di Confidenza

GMC Media geometrica della concentrazione

Q1; Q3 Primo e terzo quartile

Tabella 5: Immunità cellulo-mediata di Shingrix negli adulti di età ≥ 50 anni (Coorte ATP per l'immunogenicità)

Risposta gE-specifica cellule T CD4[2+] [^]						
Gruppo di età (anni)	Mese 3*			Mese 38**		
	N	Frequenza mediana (Q1; Q3)	Aumento mediano della frequenza rispetto alla pre-vaccinazione (Q1; Q3)	N	Frequenza mediana (Q1; Q3)	Aumento mediano della frequenza rispetto alla pre-vaccinazione (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

^ Risposta gE-specifica delle cellule CD4 [2+] T = attività delle cellule CD4+ T gE-specifiche, misurata mediante saggio di colorazione intracellulare di citocina (ICS) (cellule CD4 [2+] T= cellule T CD4 + esprimenti almeno 2 di 4 marcatori immunitari selezionati)

* Mese 3 = 1 mese dopo la dose 2

** Mese 38 = 3 anni dopo la dose 2

N Numero di soggetti valutati al momento specificato per la frequenza mediana

Q1; Q3 Primo e terzo quartile

*** I dati delle cellule CD4 [2+] gE-specifiche nel gruppo di età ≥ 70 anni sono stati generati solo in ZOE-50 poiché l'attività delle cellule CD4+ T non è stata valutata in ZOE-70

I dati provenienti da uno studio clinico di follow-up di fase II, in aperto, a singolo gruppo, in adulti di età ≥ 60 anni (Zoster-024) indicano che la risposta immunitaria indotta dal vaccino (umorale e CMI) persiste fino a circa 6 anni dopo una schedula 0, 2 mesi (N = 119). La concentrazione mediana degli anticorpi anti-gE era di oltre 7 volte superiore alla concentrazione mediana pre-vaccinazione al basale. La frequenza mediana di cellule CD4 [2+] T gE-specifiche era 3,7 volte superiore alla frequenza mediana pre-vaccinazione al basale.

Negli adulti di età ≥ 18 anni con IC, le risposte umorali e CMI a Shingrix, somministrato in due dosi a 1-2 mesi di distanza, sono state valutate in:

- uno studio di fase I / II: Zoster-015 (soggetti con infezione da HIV, la maggioranza (76,42%) è stabile alla terapia antiretrovirale (per almeno un anno) con una conta delle cellule T CD4 ≥ 200/mm³);

- uno studio di fase II / III: Zoster-028 (pazienti con tumori solidi sottoposti a chemioterapia);

- tre studi di fase III: Zoster-002 (pazienti sottoposti a trapianto di aHSC vaccinati post-trapianto), Zoster-039 (pazienti con neoplasie ematologiche vaccinati durante un ciclo di terapia del cancro o dopo il ciclo completo di terapia del cancro) e Zoster-041 (destinatari di trapianto renale in trattamento immunosoppressivo cronico al momento della vaccinazione).

Le risposte immunitarie specifiche per le gE (umorale e CMI) indotte da Shingrix in tutte le popolazioni di IC studiate, sono presentate nelle Tabelle 6 e 7, rispettivamente.

Tabella 6: Immunogenicità umorale di Shingrix in adulti IC ≥ 18 anni (coorte ATP per immunogenicità)

Risposta immunitaria Anti-gE [^]					
		Mese 3		Mese 13/18/25	
N	GMC (mLU/mL) (95% IC)	Aumento mediano della concentrazione rispetto alla pre-vaccinazione (Q1; Q3)	N	GMC (mLU/mL) (95% IC)	Aumento mediano della concentrazione rispetto alla pre-vaccinazione (Q1; Q3)
Zoster-002 (aHSC destinatari)					
82	12 753,2 (7 973,0; 20 399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Mese 13: 3 183,8 (1 869,8; 5 421,2)	Mese 13: 2,7 (1,0; 24,0)

			39	Month 25: 2 819,0 (1 387,1; 5 729,1)	Mese 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (pazienti con tumori solidi)					
87	18 291,7 (14 432,1; 23 183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Mese 13: 4 477,3 (3 482,4; 5 756,3)	Mese 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (pazienti con tumore ematologico)					
217	13 445,6 (10 158,9; 17 795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Mese 13: 5 202,7 (4 074,8; 6 642,8)	Mese 13: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (pazienti sottoposti a trapianto di rene)					
121	19 163,8 (15 041,5; 24 416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Mese 13: 8 545,1 (6 753,7; 10 811,5)	Mese 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (soggetti con infezione da HIV)					
53	42 723,6 (31 233,0; 58 441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Mese 18: 25 242,2 (19 618,9; 32 477,3)	Mese 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP According-To-Protocol

^ Risposta immunitaria anti-gE = livello di anticorpi anti-gE, misurato con un test immunosorbente legato all'enzima anti-gE (gE ELISA)

N Numero dei soggetti valutati allo specifico time point (per le GMC)

IC Intervallo di Confidenza

GMC Media geometrica della concentrazione

Q1; Q3 Primo e terzo quartile

In Zoster-028, la GMC 1 mese dopo la Dose 2 era di 22 974,3 (19 080,0; 27 663,5) nel gruppo che ha ricevuto la prima dose di Shingrix almeno 10 giorni prima di un ciclo di chemioterapia (gruppo PreChemo) e 9 328,0 (4 492,5; 19 368,2) nel gruppo che ha ricevuto la prima dose di Shingrix contemporaneamente al ciclo di chemioterapia (gruppo OnChemo). Nello Zoster-039, la GMC 1 mese dopo la Dose 2 era di 19 934,7 (14 674,1; 27 081,2) nel gruppo che ha ricevuto la prima dose di Shingrix dopo il corso completo di terapia anti-tumorale e di 5 777,4 (3 342,5; 9 985,9) nel gruppo che ha ricevuto la prima dose di Shingrix durante un corso di terapia anti-tumorale. La rilevanza clinica in termini di impatto sull'efficacia, a breve e lungo termine, non è nota.

Tabella 7: Immunogenicità cellulo-mediata di Shingrix negli adulti IC di età ≥ 18 anni (ATP coorte per immunogenicità)

Risposta delle cellule T CD4[2+] specifica per gE^A					
Mese 3			Mese 13/18/25		
N	Frequenza mediana (Q1; Q3)	Aumento mediano della frequenza rispetto al pre-vaccinazione (Q1; Q3)	N	Frequenza mediana (Q1; Q3)	Aumento mediano della frequenza rispetto al pre-vaccinazione (Q1; Q3)
Zoster-002 (aHSCT destinatari)					

51	6 644,9 (1 438,3; 13 298,6)	109,0 (34,4; 2.716,4)	32	Mese 13: 1 706,4 (591,4; 5 207,0)	Mese 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Mese 25: 2 294,4 (455,2; 3 633,2)	Mese 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (pazienti con tumori solidi)					
22	778,8 (393,1; 1 098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Mese 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Mese 13: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (pazienti con tumore ematologico)					
53	3 081,9 (1 766,2; 7 413,6)	45,9 (16,4; 2 221,9)	44	Mese 13: 1 006,7 (416,0; 3 284,5)	Mese 13: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (destinatari di trapianto di rene)					
32	2 149,0 (569,4; 3 695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Mese 13: 1 066,3 (424,8; 1 481,5)	Mese 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (soggetti con infezione da HIV)					
41	2 809,7 (1 554,5; 4 663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Mese 18: 1 533,0 (770,0; 2 643,1)	Mese 18: 12,0 (5,7; 507,0)

ATP According-To-Protocol

^ Risposta delle cellule T CD4 [2+] specifica per gE = attività delle cellule T CD4+ specifiche per gE misurata mediante test di colorazione intracellulare delle citochine (ICS) (CD4 [2+] T cells = cellule T CD4+ che esprimono almeno 2 dei 4 marcatori immunitari selezionati)

N Numero dei soggetti valutati allo specifico time point per la frequenza mediana

Q1; Q3 Primo e terzo quartile

* Il sangue per CMI è stato raccolto solo dal gruppo di soggetti che hanno ricevuto la prima dose di Shingrix 8-30 giorni dopo l'inizio di un ciclo di chemioterapia (ovvero il gruppo più ampio dello studio)

Immunogenicità in soggetti riceventi 2 dosi di Shingrix a distanza di 6 mesi

L'efficacia non è stata valutata per la schedula 0,6 mesi.

In uno studio clinico di fase III in aperto (Zoster-026), in cui 238 adulti di età ≥ 50 anni sono stati ugualmente randomizzati a ricevere 2 dosi di Shingrix a distanza di 2 o 6 mesi, la risposta immunitaria umorale a seguito della schedula 0, 6 mesi era non inferiore alla risposta immunitaria umorale a seguito della schedula 0, 2 mesi. Il valore GMC per anticorpi anti-gE a 1 mese dall'ultima dose di vaccino era 38 153,7 mUI/mL (95% IC: 34 205,8; 42 557,3) e 44 376,3 mUI/mL (95% IC: 39 697,0; 49 607,2) con la schedula 0, 6 mesi e con la schedula 0, 2 mesi, rispettivamente.

Soggetti con una storia di HZ precedente la vaccinazione

Soggetti con una storia di HZ sono stati esclusi dagli studi ZOE-50 e ZOE-70.

In uno studio clinico di fase III non controllato, in aperto (Zoster-033), 96 adulti di età ≥ 50 anni, con una storia documentata di HZ, hanno ricevuto 2 dosi di Shingrix a distanza di 2 mesi. La conferma di laboratorio dei casi di HZ non faceva parte delle procedure di studio. Il valore di GMG per anticorpi anti-gE 1 mese dopo la vaccinazione era 47 758,7 mUI/mL (95% IC: 42 258,8; 53 974,4). Ci sono state 9 segnalazioni di sospetto HZ in 6 soggetti in un periodo di follow up di un anno. Questo è un tasso di recidiva più alto di quello generalmente riportato negli studi osservazionali in individui con una storia di HZ non vaccinati. (Vedere paragrafo 4.4)

Immunogenicità in individui precedentemente vaccinati con il vaccino vivo attenuato dell'herpes zoster (HZ)

In uno studio clinico di fase III, in aperto, multicentrico (Zoster-048), è stata valutata una schedula a 2 dosi a distanza di due mesi in 215 adulti di età ≥ 65 anni con una precedente storia di vaccinazione con il vaccino vivo attenuato dell'HZ risalente ad un periodo ≥ 5 anni verso 215 soggetti che non avevano mai ricevuto in precedenza il vaccino vivo attenuato dell'HZ. La risposta immunitaria nei confronti di Shringrix non è stata influenzata dalla precedente somministrazione di vaccino HZ vivo attenuato.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Shingrix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione della riattivazione del Virus di Varicella Zoster (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità acuta e a seguito di dosi ripetute, di tolleranza locale, di sicurezza farmacologica cardiovascolare/respiratoria e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere (gE antigene):

Saccarosio
Polisorbato 80 (E 433)
Sodio fosfato monobasico diidrato (E 339)
Idrogenofosfato di potassio (E 340)

Sospensione (AS01_B Sistema Aduvante):

Dioleile fosfatidilcolina (E 322)
Colesterolo
Cloruro di sodio
Sodio fosfato dibasico anidro (E 339)
Potassio fosfato monobasico (E 340)
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adjuvante vedi anche paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo ricostituzione:

I dati di stabilità chimica e fisica del prodotto ricostituito hanno dimostrato stabilità per 24 ore a 30 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il vaccino deve essere usato immediatamente. Se non è usato immediatamente, i tempi di conservazione del prodotto ricostituito e le condizioni prima dell'utilizzo sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero mai superare le 6 ore se conservato tra 2 °C e 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nel contenitore originale per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Polvere per 1 dose in un flacone (vetro tipo I) con un tappo (gomma butilica)
- Sospensione per 1 dose in un flacone (vetro tipo I) con un tappo (gomma butilica).

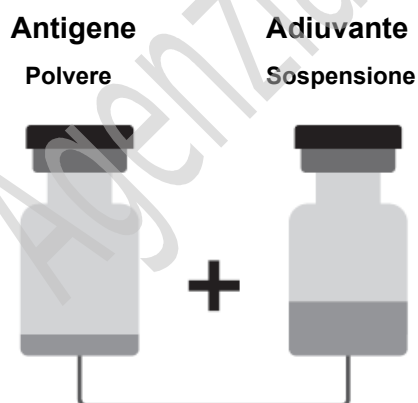
Shingrix è disponibile in confezioni da 1 flacone di polvere e 1 flacone di sospensione o in confezione da 10 flaconi di polvere e 10 flaconi di sospensione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Shingrix si presenta come un flacone con un tappo marrone flip-off contenente la polvere (antigene) e un flacone con un tappo blue-verde flip-off contenente la sospensione (adiuvante).

La polvere e la sospensione devono essere ricostituite prima della somministrazione.



1 dose (0,5 mL)

La polvere e la sospensione devono essere ispezionate visivamente per la presenza di particelle estranee e/o la modifica dell'aspetto. Se una di queste condizioni si verifica non ricostituire il vaccino.

Come preparare Shingrix:

Shingrix deve essere ricostituito prima della somministrazione.

1. Scaricare l'intero contenuto del flacone contenente la sospensione nella siringa.
2. Aggiungere l'intero contenuto della siringa nel flacone contenente la polvere.
3. Agitare delicatamente fino a quando la polvere è completamente sciolta.

Il vaccino ricostituito è un liquido opalescente, da incolore a marrone chiaro.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente per la presenza di particelle estranee e/o modifiche dell'aspetto. Se una di queste condizioni si verifica non somministrare il vaccino.

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere usato immediatamente; se questo non è possibile, deve essere conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C). Se non viene utilizzato entro le 6 ore deve essere scartato.

Prima della somministrazione:

1. Scaricare l'intero contenuto del flacone contenente il vaccino ricostituito in una siringa.
2. Cambiare l'ago in modo da usare un ago nuovo per somministrare il vaccino.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Marzo 2018
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).