



Bột có màu trắng.

Hỗn dịch là một chất lỏng đục, không màu đến nâu nhạt.

## **CHỈ ĐỊNH**

Shingrix được chỉ định để phòng ngừa herpes zoster (HZ) và các biến chứng liên quan đến HZ, như đau dây thần kinh sau khi mắc herpes (PHN), ở:

- Người lớn từ 50 tuổi trở lên;
- Người lớn từ 18 tuổi trở lên có nguy cơ cao mắc HZ.

Việc sử dụng Shingrix nên dựa trên các khuyến cáo chính thức.

## **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

Lịch chủng ngừa Shingrix nên dựa trên các khuyến cáo chính thức.

### **Liều lượng**

Lịch chủng ngừa cơ bản gồm hai liều 0,5 ml; liều thứ hai cách liều thứ nhất từ 2 đến 6 tháng.

Với người bị suy giảm miễn dịch, ức chế miễn dịch hoặc có khả năng bị ức chế miễn dịch do mắc bệnh hoặc đang sử dụng liệu pháp điều trị đã biết trước, và những người sẽ hưởng lợi từ lịch chủng ngừa ngắn hơn có thể tiêm liều thứ hai sau liều đầu tiên từ 1 đến 2 tháng (*xem Tác dụng dược lực*).

Vẫn chưa xác định được tính cần thiết của việc sử dụng các liều nhắc.

Shingrix có thể được dùng theo lịch chủng ngừa ở những cá nhân đã tiêm vắc xin HZ sống giảm độc lực (*xem Tác dụng dược lực*).

Shingrix không được chỉ định để chủng ngừa nhiễm varicella (thủy đậu) nguyên phát.

### **Cách dùng**

Shingrix chỉ được dùng qua đường tiêm bắp, tốt nhất là ở vùng cơ delta.

Xem hướng dẫn hoàn nguyên của chế phẩm trước khi tiêm tại mục *Sử dụng và Xử lý*.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với các thành phần có hoạt tính hoặc bất kỳ thành phần nào của vắc xin (*xem Thành phần định tính và định lượng*)

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

*Trước chủng ngừa*

6272  
CÔNG  
TNH  
ĐƯỢC  
K VIỆ  
T.P H

Nên hỏi tiền sử y khoa (nhất là lịch tiêm chủng trước đó và các biến cố ngoại ý có khả năng xảy ra) và khám lâm sàng trước khi tiêm chủng.

Giống như các vắc xin tiêm khác, nên chuẩn bị sẵn các phương tiện điều trị và theo dõi thích hợp trong trường hợp phản ứng phản vệ xảy ra sau khi tiêm phòng vắc xin. Cũng như các vắc xin khác, nên hoãn tiêm Shingrix cho những người đang sốt cao cấp tính. Không cần hoãn tiêm chủng khi có các biểu hiện nhiễm trùng nhẹ, như cảm lạnh.

Cũng giống như các loại vắc xin khác, đáp ứng miễn dịch bảo vệ có thể không xuất hiện ở tất cả các đối tượng được tiêm vắc xin.

Trong một nghiên cứu quan sát hậu mãi ở những người 65 tuổi trở lên, ghi nhận thấy có tăng nguy cơ mắc hội chứng Guillain-Barré (ước tính hơn 3 trường hợp trên một triệu liều đã tiêm) trong vòng 42 ngày sau khi chủng ngừa với Shingrix. Thông tin hiện tại không đủ để xác định mối quan hệ nhân quả với Shingrix.

### ***Thận trọng khi sử dụng***

#### **Không tiêm tĩnh mạch, trong da hoặc dưới da.**

Việc sử dụng không đúng qua đường tiêm dưới da có thể làm tăng các phản ứng cục bộ thoáng qua.

Cũng như các vắc xin khác dùng đường tiêm bắp, nên thận trọng khi sử dụng Shingrix cho những người bị giảm tiểu cầu hoặc bất kỳ rối loạn đông máu nào vì có thể xuất hiện chảy máu sau khi tiêm bắp cho những đối tượng này.

Ngất (bất tỉnh) có thể xảy ra sau khi tiêm hoặc thậm chí trước khi tiêm do phản ứng tâm lý đối với kim tiêm. Quan trọng là phải có các biện pháp xử lý tại chỗ để tránh thương tích do ngất.

### **THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ**

#### **Khả năng sinh sản**

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy Shingrix không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của con đực hoặc con cái.

#### **Thai kỳ**

Hiện chưa có dữ liệu về việc sử dụng Shingrix ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã tiến hành tiêm Shingrix cho chuột cái không cho thấy bất kỳ tác dụng có hại nào lên thai kỳ.

#### **Cho con bú**



Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng lên nhũ nhi đang được cho bú khi người mẹ được tiêm Shingrix.

## **ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Hiện chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của Shingrix đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc.

## **TƯƠNG TÁC VÀ TƯƠNG Kỵ**

### *Sử dụng với các loại vắc xin khác*

Có thể tiêm đồng thời Shingrix với vắc xin cúm mùa không có chất bổ trợ, vắc xin phế cầu dạng polysaccharide 23 giá (PPV23), vắc xin cộng hợp phế cầu (PCV) hoặc vắc xin bạch hầu-uốn ván-ho gà (có thành phần vô bào, được hấp phụ, thành phần được giảm kháng nguyên) (dTpa) (xem *Tác dụng được lực*).

Các tác dụng không mong muốn sốt và rùng mình xuất hiện thường xuyên hơn khi dùng đồng thời Shingrix với vắc xin PPV23 so với việc chỉ tiêm Shingrix (xem *Tác dụng không mong muốn*)

Nếu dùng Shingrix đồng thời với vắc xin đường tiêm khác, nên tiêm các vắc xin ở những vị trí khác nhau.

### **Tương kỵ**

Không được trộn Shingrix với các thuốc khác.

## **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

### ***Dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng***

Hồ sơ an toàn được trình bày dưới đây dựa trên phân tích gộp của hơn 14.500 người lớn  $\geq$  50 tuổi, đã được tiêm ít nhất một liều Shingrix. Dữ liệu này được xây dựng từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược (thực hiện tại Châu Âu, Bắc Mỹ, Châu Mỹ Latin, Châu Á và Úc), trong đó Shingrix được tiêm theo lịch trình 0, 2 tháng.

Thêm vào đó, trong các nghiên cứu lâm sàng, 1587 người lớn  $\geq$  18 tuổi bị thiếu hụt miễn dịch hoặc ức chế miễn dịch do bệnh hoặc liệu pháp điều trị (được cho là bị suy giảm miễn dịch (immunocompromised – IC)), được chủng ngừa với ít nhất một liều Shingrix. Các phản ứng bất lợi nhất quán với kết quả được trình bày trong Bảng dưới đây.

Các phản ứng bất lợi được liệt kê theo tần suất như sau:

Rất phổ biến	$\geq 1/10$
Phổ biến	$\geq 1/100$ đến $< 1/10$



Không phổ biến	$\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$
Hiếm gặp	$\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$
Rất hiếm	$< 1/10.000$

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng bất lợi
Rối loạn hệ thần kinh	Rất phổ biến	Đau đầu
Rối loạn tiêu hóa	Rất phổ biến	Các triệu chứng tiêu hóa (gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy và/hoặc đau bụng)
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Rất phổ biến	Đau cơ
	Không phổ biến	Đau khớp
Rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm	Rất phổ biến	Phản ứng tại vị trí tiêm (như đau, đỏ, sưng), mệt mỏi, ớn lạnh, sốt
	Phổ biến	Ngứa chỗ tiêm, khó chịu

Nhìn chung, tỷ lệ mắc một số phản ứng bất lợi ở các nhóm trẻ tuổi xảy ra cao hơn. Tuy nhiên, tần suất chung và mức độ nặng của các biến cố này không cho thấy một đặc tính gây phản ứng khác biệt có ý nghĩa lâm sàng ở người trẻ tuổi. Trong các nghiên cứu trên người lớn bị suy giảm miễn dịch (IC), tỷ lệ bị đau tại vị trí tiêm, mệt mỏi, đau cơ, đau đầu, rùng mình và sốt ở người 18 đến 49 tuổi cao hơn so với người từ 50 tuổi trở lên. Trong các nghiên cứu ở người cao tuổi, tỷ lệ bị đau và sưng tại vị trí tiêm, mệt mỏi, đau cơ, đau đầu, rùng mình, sốt và các triệu chứng tiêu hóa ở người 50 đến 69 tuổi cao hơn so với người từ 70 tuổi trở lên.

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở 119 người  $\geq 50$  tuổi được chủng ngừa với Shingrix theo phác đồ 0, 6 tháng, hồ sơ an toàn tương tự những gì quan sát được ở những người được chủng ngừa với Shingrix theo phác đồ 0, 2 tháng.

Trong một nghiên cứu lâm sàng gồm 865 đối tượng  $\geq 50$  tuổi, sốt và rùng mình được báo cáo thường xuyên hơn khi tiêm đồng thời vắc xin PPV23 với Shingrix (tương ứng 16% và 21%) so với tiêm Shingrix đơn lẻ (7% cho cả 2 nhóm về phản ứng bất lợi).

### ***Dữ liệu hậu mãi***



Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng bất lợi
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng quá mẫn gồm phát ban, mề đay, phù mạch

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**

## QUÁ LIỀU

Hiện chưa có đủ dữ liệu.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

### Dược lực học

### Mã ATC

Nhóm dược trị liệu: Vắc xin Varicella zoster, mã ATC: J07BK03.

### Cơ chế tác dụng

Shingrix được phát triển để tạo đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào đặc hiệu với kháng nguyên ở những đối tượng đã có miễn dịch với VZV.

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy AS01<sub>B</sub> kích hoạt tại chỗ và thoát qua hệ miễn dịch bẩm sinh thông qua phân tử đặc hiệu. Điều này tạo điều kiện thuận lợi cho sự huy động và hoạt hóa các tế bào trình diện kháng nguyên mang các kháng nguyên có nguồn gốc từ glycoprotein E trong hạch bạch huyết, dẫn đến sự tạo thành các tế bào T CD4<sup>+</sup> và các kháng thể đặc hiệu với gE. Tác dụng bổ trợ của AS01<sub>B</sub> là kết quả của phản ứng giữa MPL và QS-21 được hình thành trong các liposome.

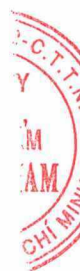
### Tác dụng dược lực

#### 1. Hiệu lực của Shingrix

##### Hiệu lực ngừa Herpes Zoster (HZ) và đau dây thần kinh sau khi mắc herpes (PHN)

Hai nghiên cứu pha III, đối chứng với giả dược, làm mù quan sát viên, đánh giá hiệu lực của Shingrix thực hiện ở người ≥ 50 tuổi được tiêm 02 liều cách nhau 2 tháng:

- Zoster-006 (ZOE-50): Tổng đoàn hệ được tiêm vắc xin (TVC) gồm 15.405 người ≥ 50 tuổi được tiêm ít nhất một liều Shingrix (N = 7.695) hoặc giả dược (N = 7.710).
- Zoster-022 (ZOE-70): TVC gồm 13.900 người ≥ 70 tuổi được tiêm ít nhất một liều Shingrix (N = 6.950) hoặc giả dược (N = 6.950).



Hai nghiên cứu pha III, đối chứng với giả dược, làm mù quan sát viên đánh giá hiệu lực của Shingrix được thực hiện ở người lớn  $\geq 18$  tuổi bị suy giảm miễn dịch được tiêm 2 liều cách nhau 1-2 tháng:

- Zoster-002: TVC gồm 1.846 người được cấy ghép tế bào gốc tạo máu tự thân (aHSCT) được tiêm ít nhất một liều Shingrix (N = 922) hoặc giả dược (N = 924) sau cấy ghép.
- Zoster-039: TVC gồm 562 người có bệnh lý máu ác tính được tiêm ít nhất một liều Shingrix (N = 283) hoặc giả dược (N = 279) đang trong một liệu trình điều trị ung thư hoặc sau liệu trình điều trị ung thư đầy đủ.

Tỷ lệ mắc HZ và PHN cũng như hiệu lực của vắc xin được đánh giá trong một đoàn hệ TVC đã điều chỉnh (mTVC, tức là loại những người không được tiêm liều vắc xin thứ hai hoặc những người có chẩn đoán xác định mắc HZ trong vòng một tháng sau liều thứ hai).

Shingrix làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc HZ và PHN so với giả dược ở:

- Người lớn  $\geq 50$  tuổi (nghiên cứu Zoster-006): 6 so với 210 ca HZ và 0 so với 18 ca PHN;
- Người lớn  $\geq 70$  tuổi (phân tích gộp của nghiên cứu Zoster-006 và Zoster-022): 25 so với 284 ca HZ và 4 so với 36 ca PHN;
- Người lớn  $\geq 18$  tuổi sử dụng liệu pháp aHSCT (Zoster-002): 49 so với 135 ca HZ và 1 so với 9 ca PHN;
- Người lớn  $\geq 18$  tuổi có bệnh lý máu ác tính (Zoster-039): 2 so với 14 ca HZ (PHN không được đánh giá như một tiêu chí nghiên cứu). Hiệu lực của vắc xin được tính sau đó.

Kết quả hiệu lực của vắc xin được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1:** Hiệu lực của Shingrix đối với HZ và PHN (mTVC)

Tuổi	HZ			PHN		
	N	Hiệu lực (%)	CI 95%	N	Hiệu lực (%)	CI 95%
<b>Zoster-006*</b>						
$\geq 50$	7.344	97,2	93,7; 99,0	7.340	100,0	77,1; 100,0
<b>50-59</b>	3.492	96,6	89,6; 99,4	3.491	100,0	40,8; 100,0
$\geq 60$	3.852	97,6	92,7; 99,6	3.849	100,0	55,2; 100,0

<b>60-69</b>	2.141	97,4	90,1; 99,7	2.140	100,0 <sup>§</sup>	< 0; 100,0
<b>Gộp Zoster-006 và Zoster-022**</b>						
<b>≥ 70</b>	8.250	91,3	86,8; 94,5	8.250	88,8	68,7; 97,1
<b>70-79</b>	6.468	91,3	86,0; 94,9	6.468	93,0	72,4; 99,2
<b>≥ 80</b>	1.782	91,4	80,2; 97,0	1.782	71,2 <sup>§</sup>	< 0; 97,1
<b>Zoster-002*** (người sử dụng liệu pháp aHSCT #)</b>						
<b>≥ 18</b>	870	68,2	55,5; 77,6	870	89,3	22,5; 99,8
<b>18-49</b>	213	71,8	38,7; 88,3	213	100,0 <sup>§</sup>	< 0; 100,0
<b>≥ 50</b>	657	67,3	52,6; 77,9	657	88,0	10,4; 99,8
<b>Zoster-039 (bệnh nhân có bệnh lý máu ác tính#)</b>						
<b>≥ 18</b>	259	87,2****	44,2; 98,6	-	-	-

N Số lượng người có thể đánh giá

CI Khoảng tin cậy

\* Trung vị thời gian theo dõi lần lượt là 3,1 và 4,1 năm để báo cáo ca bệnh HZ và PHN

\*\* Trung vị thời gian theo dõi là 4,0 năm để báo cáo ca bệnh HZ và PHN

\*\*\* Trung vị thời gian theo dõi là 21 tháng để báo cáo ca bệnh HZ và PHN

\*\*\*\* Tính toán VE được tiến hành sau nghiên cứu; trung vị thời gian theo dõi là 11,1 tháng

# Đã được cấp phép điều trị dự phòng kháng virus theo tiêu chuẩn chăm sóc tại địa phương

§ Không có ý nghĩa thống kê

Zoster-006 mTVC: N (Shingrix) = 7.344, N (Giả dược) = 7.415

Phân tích gộp của nghiên cứu Zoster-006 và Zoster-022 mTVC: N (Shingrix) = 8.250, N (Giả dược) = 8.346

Zoster-002 mTVC: N (Shingrix) = 870, N (Giả dược) = 851

Zoster-039 mTVC: N (Shingrix) = 259, N (Giả dược) = 256

Trong năm thứ tư sau chủng ngừa, hiệu lực với HZ là 93,1 % (CI 95%: 81,2; 98,2) và 87,9% (CI 95%: 73,3; 95,4) tương ứng ở người ≥ 50 tuổi (nghiên cứu Zoster-006) và người ≥ 70 tuổi (gộp của nghiên cứu Zoster-006 và Zoster-022).



Trong nghiên cứu Zoster-002, với thời gian theo dõi từ 1 tháng sau khi tiêm liều 2 (tương ứng với khoảng 6 tháng sau aHSCT) đến 1 năm sau aHSCT, khi nguy cơ mắc HZ cao nhất, hiệu lực với HZ là 76,2% (CI 95%: 61,1; 86,0).

#### Hiệu lực với các biến chứng khác liên quan đến HZ

Các biến chứng liên quan đến HZ (ngoài PHN) được đánh giá gồm: viêm mạch do HZ, bệnh zona thể lan tỏa, bệnh ở mắt, bệnh thần kinh gồm đột quy, và bệnh ở nội tạng.

Trong phân tích gộp của nghiên cứu Zoster-006 và Zoster-022, Shingrix làm giảm đáng kể 93,7% (CI 95%: 59,5; 99,9) và 91,6% (CI 95%: 43,3; 99,8) biến chứng liên quan HZ tương ứng ở người  $\geq 50$  tuổi (1 so với 16 ca) và người  $\geq 70$  tuổi (1 so với 12 ca).

Trong nghiên cứu Zoster-002, Shingrix làm giảm đáng kể 77,8% (CI 95%: 19,0; 96,0) biến chứng liên quan HZ ở người  $\geq 18$  tuổi sử dụng liệu pháp aHSCT (3 so với 13 ca).

Thêm vào đó, trong nghiên cứu Zoster-002, Shingrix làm giảm đáng kể 84,7% (CI 95%: 32,1; 96,6) số ca nhập viện liên quan HZ (2 so với 13 ca).

#### Hiệu quả của Shingrix đối với cơn đau do HZ

Trong Zoster-022, Shingrix làm giảm đáng kể 39,6% (CI 95%: 10,7; 64,8) và 49,3% (CI 95%: 2,9; 73,5) việc sử dụng thuốc và thời gian điều trị đau do HZ tương ứng ở người  $\geq 70$  tuổi có ít nhất một đợt HZ đã được xác định. Trung vị thời gian sử dụng thuốc điều trị đau là 30,0 ngày ở nhóm Shingrix và 38,0 ngày ở nhóm giả dược.

Nhìn chung, cơn đau do HZ có xu hướng ít nghiêm trọng hơn ở người được chủng ngừa với Shingrix so với giả dược.

Trong Zoster-002, Shingrix làm giảm đáng kể 38,5% (CI 95%: 11,0; 57,6) thời gian cơn đau rất nghiêm trọng do HZ ở người  $\geq 18$  tuổi sử dụng liệu pháp aHSCT đã có ít nhất một đợt HZ được xác định.

## **2. Tính sinh miễn dịch của Shingrix**

Mối tương quan miễn dịch về khả năng bảo vệ chưa được thiết lập; do đó chưa biết rõ mức độ đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại HZ.

Ở người lớn  $\geq 50$  tuổi, đáp ứng miễn dịch với Shingrix được đánh giá trong một phân nhóm đối tượng từ các nghiên cứu hiệu lực pha III như Zoster-006 [miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào (CMI)] và Zoster-022 (miễn dịch dịch thể). Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với gE (dịch thể và CMI) được tạo ra sau tiêm Shingrix tại thời điểm 1 tháng sau liều thứ 2 được trình bày lần lượt trong Bảng 2 và 3.

**Bảng 2:** Tính sinh miễn dịch dịch thể của Shingrix ở người lớn  $\geq 50$  tuổi tại thời điểm 1 tháng sau liều thứ 2 (đàn hệ ATP, đánh giá tính sinh miễn dịch)

<b>Đáp ứng miễn dịch kháng gE <sup>^</sup></b>				
<b>Nhóm tuổi (tuổi)</b>	<b>N</b>	<b>VRR<sup>§</sup> (%) (CI 95%)</b>	<b>GMC (CI 95%)</b>	<b>Trung vị số lần tăng nồng độ so với trước chủng ngừa (Q1; Q3)</b>
<b>Zoster-006</b>				
$\geq 50$	1.070	98,5 (97,6; 99,1)	52.376,6 (50.264,1; 54.577,9)	41,9 (20,8; 86,9)
<b>Gộp Zoster-006 và Zoster-022</b>				
$\geq 70$	742	96,6 (95,1; 97,8)	49.691,5 (47.250,8; 52.258,2)	34,3 (16,7; 68,5)

ATP: Tuân thủ đúng theo đề cương

<sup>^</sup> Đáp ứng miễn dịch kháng gE = mức kháng thể kháng gE, được đo bằng phương pháp định lượng hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (gE ELISA)

N Số người có thể đánh giá tại thời điểm đã xác định (đối với GMC)

§ Tỷ lệ đáp ứng vắc xin (VRR) đối với kháng gE được định nghĩa là phần trăm đối tượng có nồng độ kháng thể kháng gE sau liều thứ 2 tăng ít nhất gấp 4 lần so với kháng thể kháng gE trước chủng ngừa (đối tượng có huyết thanh dương tính ban đầu), hoặc so với giá trị giới hạn huyết thanh dương tính của kháng thể kháng gE (đối tượng có huyết thanh âm tính ban đầu)

CI Khoảng tin cậy

GMC Nồng độ kháng thể trung bình nhân

Q1; Q3 Tứ phân vị thứ nhất và thứ ba

Vào năm thứ 3 sau liều 2, trung vị số lần tăng so với ban đầu là 9,3 (Q1: 4,9; Q3: 19,5) ở người lớn  $\geq 50$  tuổi (nghiên cứu Zoster-006) và 7,2 (Q1: 3,5; Q3: 14,5) ở người lớn  $\geq 70$  tuổi (gộp của nghiên cứu Zoster-006 và Zoster-022).



**Bảng 3:** Tính sinh miễn dịch qua trung gian tế bào của Shingrix ở người lớn  $\geq 50$  tuổi tại thời điểm 1 tháng sau liều thứ 2 (đàn hệ ATP, đánh giá tính sinh miễn dịch)

<b>Đáp ứng tế bào T CD4[2+] đặc hiệu với gE <sup>^</sup></b>			
<b>Nhóm tuổi (tuổi)</b>	<b>N</b>	<b>Trung vị tần suất (Q1; Q3)</b>	<b>Trung vị số lần tăng tần suất so với trước chủng ngừa (Q1; Q3)</b>
<b>Zoster-006</b>			
<b><math>\geq 50</math></b>	164	1.844,1 (1.253,6; 2.932,3)	24,6 (9,9; 744,2)
<b><math>\geq 70^*</math></b>	52	1.494,6 (922,9; 2.067,1)	33,2 (10,0; 1.052,0)

ATP Tuân thủ đúng theo đề cương

<sup>^</sup> Đáp ứng tế bào T CD4[2+] đặc hiệu với gE = hoạt tính tế bào T CD4+ đặc hiệu với gE, được đo bằng phương pháp định lượng nhuộm cytokine nội bào (ICS) (Tế bào T CD4[2+] = các tế bào T CD4+ biểu hiện ít nhất 2 trong 4 dấu hiệu miễn dịch chọn lọc)

N Số người có thể đánh giá tại thời điểm đã xác định về trung vị tần suất

Q1; Q3 Tứ phân vị thứ nhất và thứ ba

\* Dữ liệu CD4[2+] đặc hiệu gE ở nhóm  $\geq 70$  tuổi chỉ được tạo ra từ nghiên cứu Zoster-006 vì hoạt tính của tế bào T CD4+ không được đánh giá trong nghiên cứu Zoster-022

Vào năm thứ 3 sau liều 2, trong nghiên cứu Zoster-006, tăng ngưỡng trung vị so với ban đầu là 7,9 (Q1: 2,7; Q3: 31,6) ở người lớn  $\geq 50$  tuổi và 7,3 (Q1: 1,7; Q3: 31,6) ở người lớn  $\geq 70$  tuổi.

Dữ liệu từ một nghiên cứu lâm sàng theo dõi, pha II, nhãn mở, đơn nhóm, ở người lớn  $\geq 60$  tuổi (Zoster-024) cho thấy đáp ứng miễn dịch do vắc xin (dịch thể và CMI) duy trì đến Tháng 72 (khoảng 6 năm sau liều 1, tức là 70 tháng sau liều 2), theo lịch tiêm 0, 2 tháng (N= 119).

Trung vị nồng độ kháng thể kháng gE cao hơn gấp 7 lần trung vị nồng độ trước chủng ngừa ở thời điểm ban đầu. Trung vị tần suất của tế bào T CD4[2+] đặc hiệu với gE cao hơn gấp 3,7 lần so với trung vị tần suất trước chủng ngừa ở thời điểm ban đầu.



Ở người lớn  $\geq 18$  tuổi bị suy giảm miễn dịch, đáp ứng miễn dịch dịch thể và qua trung gian tế bào với Shingrix được đánh giá trong:

- Một nghiên cứu pha I/II: Zoster-015 (người bị nhiễm HIV);
- Một nghiên cứu pha II/III: Zoster-028 (bệnh nhân có khối u đặc đang hóa trị);
- Ba nghiên cứu pha III: Zoster-002 (người sử dụng liệu pháp aHSCT được chủng ngừa sau cấy ghép), Zoster-039 (bệnh nhân có bệnh lý máu ác tính được chủng ngừa khi trong một liệu trình điều trị ung thư hoặc sau liệu trình điều trị ung thư đầy đủ) và Zoster-041 (bệnh nhân ghép thận đang điều trị ức chế miễn dịch mạn tính tại thời điểm chủng ngừa).

Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu gE (dịch thể và qua trung gian tế bào) được tạo ra sau tiêm Shingrix 01 tháng sau liều thứ 2 ở tất cả đối tượng bị suy giảm miễn dịch trong nghiên cứu được trình bày tương ứng ở Bảng 4 và 5.

**Bảng 4:** Tính sinh miễn dịch dịch thể của Shingrix ở người lớn  $\geq 18$  tuổi bị suy giảm miễn dịch tại thời điểm 1 tháng sau liều thứ 2 (đàn hệ ATP, đánh giá tính sinh miễn dịch)

<b>Đáp ứng miễn dịch kháng gE <sup>^</sup></b>			
<b>N</b>	<b>VRR<sup>§</sup> (%)</b> <b>(CI 95%)</b>	<b>GMC</b> <b>(CI 95%)</b>	<b>Trung vị số lần tăng nồng độ so với</b> <b>trước chủng ngừa (Q1; Q3)</b>
<b>Zoster-002 (người sử dụng liệu pháp aHSCT)</b>			
82	67,1 (55,8; 77,1)	12.753,2 (7.973,0; 20.399,4)	14,1 (1,7; 137,0)
<b>Zoster-028 (bệnh nhân có khối u đặc)</b>			
87	86,2 (77,1; 92,7)	18.291,7 (14.432,1; 23.183,5)	21,5 (7,0; 45,2)
<b>Zoster-039 (bệnh nhân có bệnh lý máu ác tính)</b>			
217	65,4 (58,7; 71,7)	13.445,6 (10.158,9; 17.795,6)	17,2 (1,4; 87,4)
<b>Zoster-041 (bệnh nhân ghép thận)</b>			
121	80,2 (71,9; 86,9)	19.163,8 (15.041,5; 24.416,0)	15,1 (6,1; 35,0)



<b>Zoster-015 (người nhiễm HIV)</b>			
53	98,1 (89,9; 100)	42.723,6 (31.233,0; 58.441,6)	40,9 (18,8; 93,0)

ATP (Đoàn hệ) Tuân thủ đúng theo đề cương

^ Đáp ứng miễn dịch kháng gE = mức kháng thể kháng gE, được đo bằng phương pháp định lượng hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (gE ELISA)

N Số người có thể đánh giá tại thời điểm đã xác định (đối với GMC)

§ Tỷ lệ đáp ứng vắc xin (VRR) kháng gE được định nghĩa là phần trăm đối tượng có nồng độ kháng thể kháng gE sau liều thứ 2 tăng ít nhất gấp 4 lần so với kháng thể kháng gE trước chủng ngừa (đối tượng có huyết thanh dương tính ban đầu), hoặc so với giá trị giới hạn huyết thanh dương tính của kháng thể kháng gE (đối tượng có huyết thanh âm tính ban đầu)

CI Khoảng tin cậy

GMC Nồng độ kháng thể trung bình nhân

Q1; Q3 Tứ phân vị thứ nhất và thứ ba

**Bảng 5:** Tính sinh miễn dịch qua trung gian tế bào của Shingrix ở người lớn  $\geq 18$  tuổi bị suy giảm miễn dịch tại thời điểm 1 tháng sau liều thứ 2 (đoàn hệ ATP, đánh giá tính sinh miễn dịch)

<b>Đáp ứng tế bào T CD4[2+] đặc hiệu với gE ^</b>		
N	Trung vị tần suất (Q1; Q3)	Trung vị số lần tăng tần suất so với trước chủng ngừa (Q1; Q3)
<b>Zoster-002 (người sử dụng liệu pháp aHSCT)</b>		
51	6.644,9 (1.438,3; 13.298,6)	109,0 (34,4; 2.716,4)
<b>Zoster-028* (bệnh nhân có khối u đặc)</b>		
22	778,8 (393,1; 1.098,2)	4,9 (1,7; 33,0)
<b>Zoster-039 (bệnh nhân có bệnh lý máu ác tính)</b>		
53	3.081,9	45,9

33162  
CÔ  
T  
DƯỠ  
GSK V  
T - T.

	(1.766,2; 7.413,6)	(16,4; 2.221,9)
<b>Zoster-041 (bệnh nhân ghép thận)</b>		
32	2.149,0 (569,4; 3.695,1)	47,7 (14,7; 439,6)
<b>Zoster-015 (người nhiễm HIV)</b>		
41	2.809,7 (1.554,5; 4.663,7)	23,4 (8,5; 604,1)

ATP: Tuân thủ đúng theo đề cương

^ Đáp ứng tế bào T CD4[2+] đặc hiệu với gE = hoạt tính tế bào T CD4+ đặc hiệu với gE, được đo bằng phương pháp định lượng nhuộm cytokine nội bào (ICS) (Tế bào T CD4[2+] = các tế bào T CD4+ biểu hiện ít nhất 2 trong 4 dấu ấn miễn dịch chọn lọc)

N Số người có thể đánh giá tại thời điểm đã xác định về trung vị tần suất

Q1; Q3 Tứ phân vị thứ nhất và thứ ba

\* Máu để xác định miễn dịch qua trung gian tế bào được thu thập từ nhóm người đã tiêm liều Shingrix thứ nhất 8-30 ngày trước khi bắt đầu chu kỳ hóa trị (tức là nhóm lớn nhất của nghiên cứu)

1 năm sau liều thứ 2, ngưỡng trung vị tăng so với ban đầu dao động từ 2,7 đến 6,5 đối với nồng độ kháng thể kháng gE, và từ 2,0 đến 43,6 đối với tần suất tế bào T CD4[2+] đặc hiệu gE (các nghiên cứu Zoster-002, Zoster-028, Zoster-039 và Zoster-041).

2 năm sau liều thứ 2, trong nghiên cứu Zoster-002, tăng ngưỡng trung vị so với ban đầu là 1,3 đối với nồng độ kháng thể kháng gE và 50,9 đối với tần suất tế bào T CD4[2+].

Tính sinh miễn dịch sau khi chủng ngừa đồng thời với các vắc xin khác

Trong bốn nghiên cứu lâm sàng pha III, có nhóm chứng, nhãn mở ở người lớn  $\geq 50$  tuổi được phân nhóm ngẫu nhiên để tiêm 2 liều Shingrix cách nhau 2 tháng, liều đầu tiên được tiêm đồng thời hoặc không tiêm đồng thời với vắc xin cúm mùa không có chất bổ trợ (N = 828; Zoster-004), vắc xin PPV23 (N = 865; Zoster-035), vắc xin PCV13 (N=912; Zoster-059) hoặc vắc xin dTpa ở dạng bào chế có chứa 0,3 milligram Al<sup>3+</sup> (N = 830; Zoster-042). Tỷ lệ đáp ứng vắc xin (về kháng thể kháng gE) lần lượt là 95,8% (CI 95%: 93,3; 97,6), 98,3% (CI 95%: 96,4; 99,3), 99,1% (95% CI: 97,6; 99,7) và 97,8% (CI 95%: 95,8; 99,1)



sau khi tiêm đồng thời Shingrix với các vắc xin cúm, PPV23, PCV13 và dTpa. Đáp ứng miễn dịch của các vắc xin dùng đồng thời không bị ảnh hưởng, ngoại trừ trường hợp nồng độ trung bình nhân (GMC) của một kháng nguyên ho gà (pertactin) thấp hơn khi tiêm Shingrix đồng thời với vắc xin dTpa. Tuy nhiên, dữ liệu này không gợi ý sự ảnh hưởng về lâm sàng liên quan.

#### Tính sinh miễn dịch ở người có tiền sử HZ trước chủng ngừa

Trong một nghiên cứu pha III, không có nhóm chứng, nhãn mở (Zoster-033), 96 người lớn  $\geq 50$  tuổi, có tiền sử mắc HZ, được tiêm 2 liều Shingrix cách nhau 2 tháng. Tỷ lệ đáp ứng vắc xin (kháng thể kháng gE) tại thời điểm 1 tháng sau chủng ngừa là 90,2% (CI 95%: 81,7; 95,7).

#### Tính sinh miễn dịch ở người được chủng ngừa 2 liều Shingrix cách nhau 6 tháng

Trong một nghiên cứu lâm sàng pha III, nhãn mở (Zoster-026) với 238 người  $\geq 50$  tuổi được phân nhóm đều ngẫu nhiên để tiêm 2 liều Shingrix cách nhau 2 tháng hoặc 6 tháng, tỷ lệ đáp ứng vắc xin (kháng thể kháng gE) tại thời điểm 1 tháng sau chủng ngừa theo lịch 0, 6 tháng là 96,5% (CI 95%: 90,4; 99,2).

Đáp ứng miễn dịch dịch thể (nồng độ kháng thể kháng gE) theo lịch tiêm 0, 6 tháng không thua kém đáp ứng miễn dịch dịch thể theo lịch tiêm 0, 2 tháng với ngưỡng giới hạn trên CI 97,5% của tỷ số nồng độ kháng thể thấp hơn 1,50 [1,16 (CI 97,5%: 0,98; 1,39)].

#### Tính sinh miễn dịch ở người đã được chủng ngừa với vắc xin herpes zoster (HZ) sống, giảm độc lực

Trong một nghiên cứu lâm sàng pha III, nhãn mở, đa trung tâm (Zoster-048), 430 người lớn  $\geq 65$  tuổi đã được chủng ngừa trước đó với vắc xin HZ sống giảm độc lực hoặc chưa chủng ngừa  $\geq 5$  năm trước đó được bắt cặp theo nhóm với tỷ lệ 1:1 để tiêm 2 liều Shingrix cách nhau 2 tháng. Đáp ứng miễn dịch với Shingrix không bị ảnh hưởng bởi chủng ngừa trước đó với vắc xin HZ sống giảm độc lực.

#### **Dược động học**

Không yêu cầu đánh giá đặc tính dược động học cho vắc xin.

#### **THÔNG TIN SẢN PHẨM**

##### **Quy cách đóng gói:**

Hộp 1 lọ bột đông khô chứa 50 mcg kháng nguyên gE tái tổ hợp của vi rút Varicella Zoster và 1 lọ chứa 0,5 mL hỗn dịch chất bổ trợ AS01B.

Bột đủ cho 1 liều, đựng trong lọ (thủy tinh loại I) có nút chặn (cao su butyl).

Hỗn dịch đủ cho 1 liều, đựng trong lọ (thủy tinh loại I) có nút chặn (cao su butyl).

### **Bảo quản**

Bảo quản trong tủ lạnh ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Không để đông đá.

Bảo quản thuốc trong bao bì gốc để tránh ánh sáng trực tiếp.

Xem cách bảo quản sau khi hoàn nguyên trong mục *Sử dụng và Xử lý*.

### **Hạn dùng:**

- Hạn dùng lọ bột đông khô chứa kháng nguyên gE tái tổ hợp của vi rút Varicella Zoster: 60 tháng kể từ ngày sản xuất.

- Hạn dùng lọ chứa hỗn dịch chất bổ trợ AS01B.: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

- Ngày hết hạn của thành phẩm Shingrix tương ứng với ngày hết hạn của thành phần (lọ bột đông khô hoặc lọ chứa hỗn dịch chất bổ trợ) có ngày hết hạn đến trước.

### **Sử dụng và xử lý**

Nên kiểm tra bột và hỗn dịch bằng mắt thường xem có bất kỳ phân tử lạ và/hoặc biến đổi nào về cảm quan hay không. Nếu có bất kỳ vấn đề nào nêu trên, không hoàn nguyên vắc xin.

### **Hướng dẫn chuẩn bị Shingrix:**

Shingrix phải được hoàn nguyên trước khi tiêm.

1. Rút toàn bộ thành phần trong lọ chứa hỗn dịch vào bơm tiêm.
2. Bơm toàn bộ thành phần trong bơm tiêm vào lọ chứa bột.
3. Lắc nhẹ cho đến khi bột hòa tan hoàn toàn.

Vắc xin sau hoàn nguyên là một chất lỏng đục, từ không màu đến nâu nhạt.

Nên kiểm tra vắc xin sau hoàn nguyên bằng mắt thường xem có bất kỳ phân tử lạ và/hoặc biến đổi nào về cảm quan hay không. Nếu có, không được sử dụng vắc xin.

Nên sử dụng vắc xin ngay sau khi hoàn nguyên; nếu không thể sử dụng ngay, phải bảo quản vắc xin trong tủ lạnh ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Loại bỏ vắc xin nếu không sử dụng trong vòng 6 giờ.

### **Trước khi tiêm:**

1. Rút toàn bộ thành phần của lọ vắc xin sau hoàn nguyên sang bơm tiêm.
2. Thay kim tiêm để đảm bảo bạn dùng một kim tiêm mới để tiêm vắc xin.

Bất kỳ sản phẩm không sử dụng hoặc chất thải nên được xử lý phù hợp với yêu cầu của địa phương.



