

# VARIVAX-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

## Varizellen-Lebendimpfstoff

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Impfdosis (0,5 ml) des rekonstituierten Impfstoffes enthält:  
Varizella-Virus\*\* Stamm Oka/Merck (lebend, attenuiert)  $\geq 1.350$  PFU\*\*\*.  
\*\* Gezüchtet in humanen, diploiden Zellen (MRC-5)  
\*\*\* PFU = Plaque-bildende Einheiten

Dieser Impfstoff kann Spuren von Neomycin enthalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension.  
Weißes bis cremefarbenes Pulver und klares, farbloses flüssiges Lösungsmittel.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

VARIVAX ist indiziert zur Immunisierung gegen Varizellen bei Personen ab dem vollendeten 12. Lebensmonat (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).  
VARIVAX kann unter besonderen Umständen auch Kleinkindern ab einem Alter von 9 Monaten verabreicht werden, z. B. wenn eine Impfung in den nationalen Impfprogrammen vorgesehen ist oder in epidemischen Situationen (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1).  
VARIVAX kann auch bei nicht immunen Personen nach Varizellen-Exposition angewendet werden. Eine Impfung innerhalb von 3 Tagen nach Exposition kann eine klinisch manifeste Infektion verhindern oder den Infektionsverlauf beeinflussen. Zusätzlich weisen limitierte Daten darauf hin, dass eine Impfung bis zu 5 Tagen nach Exposition den Infektionsverlauf beeinflussen kann (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Anwendung von VARIVAX soll gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

#### Personen unter 9 Monaten

VARIVAX soll nicht bei Kindern unter 9 Monaten angewendet werden.

#### Personen ab 9 Monate

Die Personen erhalten 2 Dosen VARIVAX, um den optimalen Schutz gegen Varizellen zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.1).

#### Personen ab 9 Monate bis 12 Monate

In Situationen, in denen die Impfung im Alter zwischen 9 und 12 Monaten durchgeführt wird, ist eine zweite Dosis erforderlich, die nach einem Intervall von mindestens 3 Monaten (siehe Abschnitt 5.1) verabreicht werden sollte.

#### Personen ab 12 Monate bis 12 Jahre

Bei Personen im Alter zwischen dem vollendeten 12. Lebensmonat und 12 Jahren muss der Abstand zwischen der ersten und zweiten Dosis mindestens ein Monat betragen.

Anmerkung: Zutreffende, offizielle Empfehlungen können vom Bedarf betreffend einer oder zwei Dosen und dem Intervall zwischen den Dosen bei Varizellenhaltigen Impfstoffen variieren.

Kinder von 12 Monaten bis 12 Jahren mit asymptomatischer HIV-Infektion [CDC Klasse 1] mit einem altersspezifischen CD4+ T-Lymphozyten Prozentsatz  $\geq 25\%$  sollen zwei Dosen im Abstand von 12 Wochen erhalten.

#### Personen ab 13 Jahren

Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene erhalten zwei Dosen im Abstand von 4 bis 8 Wochen. Falls das Intervall zwischen erster und zweiter Dosis 8 Wochen überschreitet, sollte die 2. Impfung sobald als möglich nachgeholt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen Daten über eine Schutzwirkung von bis zu 9 Jahren nach der Impfung vor (siehe Abschnitt 5.1). Die Notwendigkeit von Booster-Dosen wurde jedoch bis jetzt nicht untersucht.

Falls VARIVAX bei seronegativen Personen vor einer geplanten oder möglichen zukünftigen Immunsuppression (z. B. Personen, die auf eine Organtransplantation warten, oder Personen in der Remissionsphase einer malignen Erkrankung) angewendet werden soll, sollte bei der zeitlichen Planung der Impfungen der Zeitraum bis zum Eintreten der maximalen Schutzwirkung nach der 2. Impfdosis berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Zu VARIVAX liegen keine Daten hinsichtlich Schutzwirkung oder Immunantwort bei seronegativen Personen über 65 Jahren vor.

#### Art der Anwendung

Der Impfstoff soll intramuskulär (i.m.) oder subkutan (s.c.) verabreicht werden.

Die bevorzugten Verabreichungsorte sind der antero-laterale Bereich des Oberschenkels bei jüngeren Kindern und der Bereich des Deltamuskels bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Der Impfstoff sollte bei Patienten mit Thrombozytopenie oder anderen Blutgerinnungsstörungen subkutan verabreicht werden.

Nicht intravaskulär verabreichen.

Vor der Handhabung oder Verabreichung des Produkts zu treffende Vorsichtsmaßnahmen: Siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Varizellen-Impfstoff, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, oder Gelatine oder Neomycin (welche als Produktionsrückstände in Spuren vorhanden sein können, siehe Abschnitte 4.4).
- Hämatologische Dyskrasie, Leukämie, Lymphome gleich welcher Art oder andere maligne Neubildungen des Blut- oder Lymphsystems.
- Personen unter immunsuppressiver Therapie (einschließlich hoher Kortikosteroiddosen).
- Schwere humorale oder zelluläre Immundefizienz (angeboren oder erworben), z. B. schwere kombinierte Immundefizienz, Agammaglobulinämie und AIDS oder symptomatische HIV-Infektion oder ein altersspezifischer CD4+ T-Lymphozyten-Anteil von  $<25\%$  (bei Säuglingen im Alter  $<12$  Monate),  $<20\%$  (bei Kindern im Alter 12 bis 35 Monate),  $<15\%$  (bei Kindern im Alter 36 – 59 Monate) (siehe Abschnitt 4.4).
- Personen mit erblicher oder angeborener Immundefizienz in der Familienanamnese, es sei denn, die Immunkompetenz des potentiellen Impflings ist nachgewiesen.
- Aktive, unbehandelte Tuberkulose.
- Jede Erkrankung mit Fieber  $>38,5$  °C; dennoch stellt eine mäßige Temperaturerhöhung allein keine Kontraindikation für eine Impfung dar.
- Schwangerschaft. Darüber hinaus sollte nach der Impfung eine Schwangerschaft über einen Zeitraum von einem Monat verhindert werden (siehe Abschnitt 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müssen im Falle einer seltenen anaphylaktischen Reaktion nach der Impfung geeignete medizinische Behandlungsmöglichkeiten zur Akutbehandlung bereitstehen und eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.

Wie bei anderen Impfstoffen besteht die Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion, nicht nur gegen Wirkstoffe, sondern auch gegen Hilfsstoffe und Spuren von Produktionsrückständen einschließlich hydrolysiertes Gelatine und Neomycin (siehe Abschnitte 2 und 6.1).

Wie bei anderen Impfungen auch, schützt VARIVAX nicht vollständig alle Personen vor natürlich erworbenen Windpocken. Klinische Studien belegen die Wirksamkeit beginnend 6 Wochen nach Verabreichung einer Einzeldosis bei gesunden Personen bis 12 Jahre bzw. 6 Wochen nach Verabreichung der zweiten Dosis bei älteren Personen (siehe Abschnitt 5.1).

Eine Impfung kann bei Patienten mit bestimmten Formen der Immundefizienz in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen der Impfung die Risiken überwiegt (z. B. Personen mit asymptomatischer HIV-Infektion, IgG-Subklassendefekten, angeborener Neutropenie, chronischer granulomatöser Erkrankung und Erkrankungen, die mit einem Komplementdefekt einhergehen).

Bei Patienten mit eingeschränkter Immunantwort, für die keine Kontraindikation zur Impfung besteht (siehe Abschnitt 4.3), ist die Immunantwort möglicherweise schwächer als bei immunkompetenten Personen. Daher können einige dieser Patienten bei Kontakt mit Varizellen erkranken, auch wenn sie geimpft sind. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Zeichen von Varizellen überwacht werden.

Nach der Impfung mit VARIVAX sollte eine Einnahme von Salicylaten für 6 Wochen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5.).

#### Übertragung

In seltenen Fällen kann es zu einer Übertragung des Impfvirus von gesunden Geimpften, die eventuell einen Varizellen-ähnlichen Hautausschlag entwickelt haben, auf gesunde empfängliche, schwangere und immungeschwächte Kontaktpersonen kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Aus diesem Grund sollen geimpfte Personen versuchen, soweit als möglich enge Kontakte mit anfälligen Hochrisiko-Personen bis zu sechs Wochen nach der Impfung zu vermeiden.

Falls der Kontakt mit Hochrisiko-Personen nicht vermieden werden kann, sollte vor der Impfung das potentielle Risiko einer Übertragung des Impfvirus gegenüber dem Risiko der Ansteckung mit dem Wildtyp des Varizella-Virus bzw. dessen Übertragung abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Zu den empfänglichen Hochrisiko-Personen gehören:

- Personen mit Immunschwäche (siehe Abschnitt 4.3);
- Schwangere Frauen ohne dokumentierte Windpockenanamnese oder ohne Laborbefunde, die eine frühere Infektion belegen;
- Neugeborene von Müttern ohne dokumentierte Windpockenanamnese oder ohne Laborbefunde, die eine frühere Infektion belegen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

VARIVAX darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden. Andere injizierbare Impfstoffe oder zu verabreichende Arzneimittel müssen in unterschiedlichen Spritzen und an unterschiedlichen Körperstellen verabreicht werden.

#### Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfstoffen

VARIVAX wurde gleichzeitig, aber an unterschiedlichen Injektionsstellen, mit einem kombinierten Masern-, Mumps- und Röteln-Impfstoff, Haemophilus influenzae Typ b-Konjugat-Impfstoff, Hepatitis B-Impfstoff, Diphtherie-/Tetanus-/ Ganzkeim Pertussis-Impfstoff und oralem Polio-Impfstoff an Kleinkinder verabreicht. Es zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied hinsichtlich der Immunantwort auf irgendeines der Antigene bei gleichzeitiger Verabreichung mit VARIVAX. Falls der Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) nicht gleichzeitig mit dem Masern-, Mumps- und Röteln-Lebendimpfstoff gegeben wird, sollte ein Abstand von einem Monat zwischen der Verabreichung der beiden Lebendimpfstoffe eingehalten werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von VARIVAX mit tetraivalenten, pentavalenten oder hexavalenten Impfstoffen (basierend auf Diphtherie, Tetanus und azellulärer Pertussis [DTaP]) wurde nicht evaluiert.

Nach Blut- oder Plasmatransfusionen oder nach der Verabreichung von normalem Immunglobulin vom Menschen oder Varizella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) soll die Impfung um mindestens 5 Monate verschoben werden.

Die Anwendung von Blutprodukten, welche Antikörper gegen Varizella-Zoster-Viren enthalten (einschließlich VZIG), oder anderen Immunglobulin Präparaten

innerhalb eines Monats nach Verabreichung von VARIVAX kann die Immunantwort auf die Impfung und damit deren Schutzwirkung reduzieren. Aus diesem Grund sollte die Verabreichung derartiger Präparate während eines Monats nach der Impfung vermieden werden, es sei denn, die Gabe wird als unerlässlich angesehen.

Nach Impfung mit VARIVAX sollte eine Einnahme von Salicylaten 6 Wochen lang vermieden werden, da nach der Anwendung von Salicylaten während einer natürlichen Varizellen-Infektion über das Auftreten des Reye-Syndroms berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Fertilität

Es wurden keine Tierfortpflanzungsstudien mit VARIVAX durchgeführt. VARIVAX wurde nicht auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit hin untersucht.

##### Schwangerschaft

Schwangere Frauen dürfen nicht mit VARIVAX geimpft werden.

Es wurden keine Studien mit VARIVAX bei schwangeren Frauen durchgeführt.

Bisher wurden jedoch keine Schädigungen des Fetus nach Verabreichung von Varizellen Impfstoffen an schwangere Frauen beschrieben. Es ist nicht bekannt, ob VARIVAX in der Schwangerschaft den Fötus schädigen oder die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann.

Nach der Impfung sollte eine Schwangerschaft über einen Zeitraum von einem Monat verhindert werden. Frauen, die schwanger werden möchten, sollte empfohlen werden, die Schwangerschaft zu verschieben.

##### Stillzeit

Aufgrund des theoretischen Risikos einer Übertragung des Impf-Virus von Mutter auf Kind wird VARIVAX für stillende Frauen generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Impfung von Windpocken-exponierten Frauen, die bislang noch nicht an Windpocken erkrankt waren beziehungsweise von denen bekannt ist, dass sie seronegativ sind, sollte im Einzelfall individuell entschieden werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien bezüglich der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurden ca. 17.000 gesunde Personen ab  $\geq 12$  Monaten mit gefrorenen und kühl-schrankstabilen Formulierungen des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/ Merck) geimpft und nach jeder Dosis bis zu 42 Tage lang beobachtet. Es zeigte sich, dass bei der Anwendung von VARIVAX an seropositiven Personen kein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen besteht. Die Sicherheit des kühl-schrankstabilen Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/ Merck) war generell ähnlich dem Sicherheitsprofil früherer Formulierungen des Impfstoffes.

In einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit 956 gesunden Personen im Alter von 12 Monaten bis 14 Jahren, wovon bei 914 serologisch bestätigt wurde, dass sie empfänglich für Varizellen waren, waren die einzigen Nebenwirkungen, die bei Geimpften signifikant häufiger als in der Plazebogruppe vorkamen, Schmerzen (26,7% im Vergleich zu 18,1%) und Rötung (5,7% im Vergleich zu 2,4%) am Verabreichungsort sowie ein nicht auf die Injektionsstelle beschränkter Varizellen-ähnlicher Hautausschlag (2,2% im Vergleich zu 0,2%).

In einer klinischen Studie erhielten 752 Kinder VARIVAX entweder intramuskulär oder subkutan verabreicht. Das allgemeine Sicherheitsprofil beider Verabreichungsarten war vergleichbar, obwohl die Reaktionen am Verabreichungsort weniger häufig in der IM-Gruppe (20,9%) als in der SC-Gruppe (34,3%) waren.

Zur Beurteilung der Kurzzeit-Sicherheit (Beobachtungszeitraum 30 oder 60 Tage) von Varizellen-Lebendimpfstoff (Virus-Stamm Oka/Merck) wurden in einer Postmarketing-Studie etwa 86.000 Kinder zwischen 12 Monaten und 12 Jahren und 3.600 Personen ab 13 Jahren beobachtet. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Impfstoff berichtet.

##### b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

###### Klinische Studien

Während klinischer Kausalitätsstudien (5.185 Probanden), wurden die folgenden unerwünschten Nebenwirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung beobachtet:

Nebenwirkungen sind dem folgenden Maßstab entsprechend nach Häufigkeit klassifiziert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

###### Gesunde Personen zwischen 12 Monaten und 12 Jahren (nach einer Impfdosis)

Nebenwirkungen	Häufigkeit
<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>	
Lymphadenopathie, Lymphadenitis, Thrombozytopenie	Selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Kopfschmerzen, Schläfrigkeit	Gelegentlich
Apathie, Nervosität, Ruhelosigkeit, Schlafsucht, Traumamomente, emotionale Veränderungen, Ganganomalien, Fieberkrämpfe, Tremor	Selten
<b>Augenerkrankungen</b>	
Konjunktivitis	Gelegentlich
akute Konjunktivitis, vermehrter Tränenfluss, Schwellungen des Augenlides, Irritation	Selten
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Ohrenscherzen	Selten
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Husten, Verstopfung der Nase und Atemwege, Rhinorrhoe	Gelegentlich
Sinusitis, Niesen, Lungenödem, Nasenbluten, Rhinitis, pfeifendes Atemgeräusch, Bronchitis, Infektion des Respirationstraktes, Pneumonie	Selten
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Anorexie	Gelegentlich
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Infektionen des oberen Respirationstraktes	Häufig
Influenza, Gastroenteritis, Otitis, Otitis media, Pharyngitis, Varizellen, virales Exanthem, virale Infektion	Gelegentlich
Infektion, Candidamykosen, Grippeähnliche Erkrankung, nicht giftiger Biss/Stich	Selten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	
Diarrhoe, Erbrechen	Gelegentlich
Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Blut im Stuhl, Geschwüre im Mund	Selten
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Ausschlag, Masern-/Röteln-ähnlicher Ausschlag, Varizellen-ähnlicher Ausschlag (generalisiert, durchschnittlich 5 Läsionen)	Häufig
Kontaktdermatitis, Windelausschlag, Erythem, Miliaria rubra, Pruritus, Urticaria	Gelegentlich
Flush, Bläschenbildung, atopische Dermatitis, Ekzem, Akne, Herpes simplex, Nesselartiger Ausschlag, Kontusion, Dermatitis, Arzneimittelallergie, Impetigo, Infektionen der Haut, Masern, Sonnenbrand	Selten
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Schmerzen des Bewegungsapparates, Myalgie, Schmerzen an Hüfte, Beinen oder Nacken, Steifigkeit	Selten
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Extravasation	Selten
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Fieber	Sehr häufig
Erythem, Hautausschlag, Schmerz/ Empfindlichkeit/Schmerzhaftigkeit, Schwellung und Varizellen-ähnlicher Ausschlag (Verabreichungsort, durchschnittlich 2 Läsionen)	Häufig
Asthenie/Müdigkeit; an der Injektionsstelle Hautblutungen, Hämatom, Induration, Ausschlag; Unwohlsein	Gelegentlich
An der Injektionsstelle Ekzem, Knoten, Erwärmung, Nessel-artiger Ausschlag, Verfärbung, Entzündung, Steifigkeit, Wunden, Rauheit/Trockenheit, Ödem/ Schwellung, Schmerz/Empfindlichkeit/ Schmerzhaftigkeit; Wärmegefühl; Überwärmung; Einblutung durch Gefäßpunktion; Anomalien an der Lippe	Selten
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Erregbarkeit	Häufig
Weinen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen	Gelegentlich

###### Gesunde Personen von 12 Monaten bis 12 Jahren (2 Impfdosen im Abstand von $\geq 3$ Monaten)

Bei Personen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren wurde nach Verabreichung des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/ Merck) über folgende schwere Nebenwirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung berichtet: Diarrhoe, Fieberkrämpfe, Fieber, post-infektiöse Arthritis, Erbrechen.

Das Auftreten von systemischen Nebenwirkungen nach einer zweiten Impfdosis mit VARIVAX war generell ähnlich oder geringer, als jene nach der ersten Impfdosis. Das Auftreten von Reaktionen am Verabreichungsort (vor allem Erythem und Schwellung) war größer nach der zweiten Impfdosis (siehe Abschnitt 5.1).

###### Gesunde Personen ab 13 Jahren (mehrheitlich 2 Impfdosen im Abstand von 4 bis 8 Wochen)

Bei Personen ab 13 Jahren wurden, außer für schwere Nebenwirkungen, keine Kausalitätsuntersuchungen durchgeführt. Während klinischer Studien (1.648 Probanden) standen folgende Nebenwirkungen in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung:

Nebenwirkungen*	Häufigkeit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Varizellen-ähnlicher Hautausschlag (generalisiert, durchschnittlich 5 Läsionen)	Häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Fieber $\geq 37.7$ °C oral gemessen; Erythem, Schmerzhaftigkeit, Schwellung am Verabreichungsort	Sehr häufig
Hautausschlag, Pruritus und Varizellen-ähnlicher Hautausschlag am Verabreichungsort (am Verabreichungsort)	Häufig

durchschnittlich 2 Läsionen)	
Hautblutungen, Hämatom, Induration, Taubheitsgefühl und Erwärmung am Verabreichungsort	Gelegentlich
Schweregefühl, Hyperpigmentierung, Steifigkeit	Selten

#### Postmarketing-Erfahrung

Während der Postmarketing-Verwendung wurde weltweit über die folgenden unerwünschten Nebenwirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit VARIVAX spontan berichtet:

#### Nebenwirkungen

##### Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Aplastische Anämie, Thrombozytopenie (einschließlich idiopathischer thrombozytopenischer Purpura, ITP), Lymphadenopathie

##### Erkrankungen des Nervensystems

Hirndurchblutungsstörung, Krampfanfälle mit und ohne Fieber; Guillain-Barré-Syndrom; transverse Myelitis; Bell'sche-Lähmung; Ataxie\*; Drehschwindel/Schwindel; Parästhesie, aseptische Meningitis

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Pneumonitis

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Stevens-Johnson Syndrom; Erythema exsudativum multiforme; Purpura Henoch-Schönlein; sekundäre bakterielle Infektionen der Haut und der Weichteile, einschließlich Impetigo und Zellulitis

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Enzephalitis\*; Pharyngitis; Pneumonie\*; Varizella (Impfstamm) Herpes Zoster\*\*

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Reizbarkeit

##### Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaxie (einschließlich anaphylaktischer Schock) und zugehörige Phänomene wie angioneurotisches Ödem, Gesichtssödem und peripheres Ödem; bei Personen mit oder ohne Allergie in der Anamnese

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Übelkeit, Erbrechen

\* Da diese Wirkungen auf freiwilligen Berichten einer Population ungewisser Größe beruhen, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig zu bestimmen oder einen kausalen Zusammenhang mit der Impfstoffexposition herzustellen. Aus diesem Grund wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als „unbekannt“ bezeichnet.

\* Diese bei Impfung mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) beobachteten Nebenwirkungen treten auch in Folge einer Infektion mit dem Wild-Typ Varizella-Virus auf. Weder Postmarketing-Studien noch Postmarketing-Beobachtungen ergaben Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für diese Nebenwirkung nach einer Impfung im Vergleich zu einer Erkrankung durch das Wild-Typ Varizella-Virus (siehe Abschnitt 5.1 und Klinische Postmarketing-Studien)

† Siehe Abschnitt c.

Nach der Impfung auftretende Hautausschläge, in welchen der Virus-Stamm Oka/Merck isoliert wurde, waren generell leicht (siehe Abschnitt 5.1).

#### c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Fälle von Herpes Zoster in klinischen Studien

In klinischen Studien wurden 12 Fälle von Herpes Zoster bei 9.543 geimpften Personen im Alter zwischen 12 Monaten und 12 Jahren während eines Beobachtungszeitraumes von 84.414 Personenjahren berichtet. Das ergibt eine errechnete Inzidenz von zumindest 14 Fällen pro 100.000 Personenjahren, verglichen mit 77 Fällen pro 100.000 Personenjahren nach einer Infektion mit dem Wild-Typ Varizella-Virus. Bei 1.652 geimpften Personen im Alter von 13 Jahren oder älter wurden 2 Fälle von Herpes Zoster berichtet. Alle 14 Fälle verliefen leicht und es wurden keine Folgeerkrankungen berichtet.

In einer anderen klinischen Studie mit Personen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren wurden 2 Fälle von Herpes Zoster in der Gruppe mit einer Impfdosis des Impfstoffes berichtet und kein Fall in der Zwei-Dosen-Gruppe. Die Personen wurden für 10 Jahre nach Impfung beobachtet.

Postmarketing-Beobachtungen bei Kindern, die mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) geimpft und anschließend für 14 Jahre nach der Impfung beobachtet wurden, zeigten keine Zunahme der Häufigkeit von Herpes Zoster im Vergleich zu Kindern, die vorher in der Prä-Impfstoff-Ära mit Wildtyp-Varizella infiziert wurden. Die Langzeitwirkung des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/Merck) auf die Inzidenz von Herpes Zoster ist zurzeit nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

##### Übertragung

Aufgrund einzelner Fallberichte bei Postmarketing-Erfahrungen kann es in seltenen Fällen zu einer Übertragung des Impfvirus von Geimpften, die einen Varizellen-ähnlichen Hautausschlag entwickelt haben oder auch nicht, auf Kontaktpersonen kommen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Gleichzeitige Anwendung des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/Merck) mit anderen pädiatrischen Impfstoffen

Bei gleichzeitiger Verabreichung des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/Merck) mit einem Masern- Mumps- und Röteln-Impfstoff (MMR II) an 12 bis 23 Monate alte Kinder trat Fieber ( $\geq 38.9$  °C; entsprechend oraler Messung, Tage 0 bis 42 nach der Impfung) mit einer Häufigkeit von 26 – 40% auf (siehe auch Abschnitt 4.5).

#### d. Andere spezielle Populationen

##### Ältere Personen

In klinischen Versuchen konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit bei älteren Personen ( $\geq 65$  Jahre) im Vergleich zu jüngeren Personen festgestellt werden.

##### 4.9 Überdosierung

Es liegen Berichte über die unbeabsichtigte Verabreichung von mehr als der empfohlenen Dosis des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/Merck) vor (entweder wurde eine höhere Dosis als empfohlen verabreicht, oder es wurde mehr als eine Dosis auf einmal verabreicht, oder der Abstand zwischen 1. und 2. Dosis war kürzer als empfohlen). In diese Fälle wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet: Am Verabreichungsort Rötung, Schmerzhaftigkeit, Entzündung; Erregbarkeit; gastrointestinale Störungen (Bluterbrechen; Stuhlerbrechen; Gastroenteritis mit Erbrechen und Diarrhoe); Husten und virale Infektion. In keinem dieser Fälle kam es zu Langzeitschäden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: virale Impfstoffe - Varizellen-Viren.

ATC-Code: J07BK01.

#### Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von VARIVAX

##### Klinische Wirksamkeit bei Personen unter 12 Monaten

Die klinische Wirksamkeit wurde bei Personen, die im Alter unter 12 Monaten geimpft wurden, nicht untersucht.

##### Einzel-Dosis Schema bei gesunden Personen von 12 Monaten bis 12 Jahren

In kombinierten klinischen Studien mit früheren Formulierungen des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/Merck), mit Dosen zwischen ca. 1.000 und 17.000 Plaque-bildenden Einheiten (PFU), war die Mehrheit der geimpften Versuchspersonen, nach dem Kontakt mit dem Wildtyp des Virus, entweder vollständig gegen Windpocken geschützt oder sie entwickelten eine leichtere Form der Krankheit.

Insbesondere die Schutzwirkung des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/Merck) beginnend 42 Tage nach Impfung wurde auf drei verschiedene Arten beurteilt:

- 1) Placebokontrollierte Doppelblindprüfung über zwei Jahre (N= 956; Wirksamkeit 95 bis 100%; Formulierung mit 17.430 PFU);
- 2) Beurteilung des Impfschutzes nach Exposition im Haushalt über 7 bis 9 Beobachtungsjahre (N= 259; Wirksamkeit 81 bis 88%, Formulierung mit 1.000-9.000 PFU) und
- 3) Vergleich des Anteils an Windpocken-Erkrankungen bei Geimpften über 7 bis 9 Beobachtungsjahre mit historischen Kontrollen von 1972 bis 1978 (N= 5.404; Wirksamkeit 83 bis 94%; Formulierung mit 1.000-9.000 PFU).

Bei einer Gruppe von 9.202 Personen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren, die eine Dosis Varizellen-Lebendimpfstoff erhalten hatten, wurde in 1.149 Fällen eine Infektion (mehr als 6 Wochen nach der Impfung) über einen Zeitraum von 13 Jahren beobachtet. Von diesen 1.149 Fällen wurden 20 (1,7%) als schwer (Zahl der Läsionen  $\geq 300$ , oral gemessene Körpertemperatur  $\geq 37.8$  °C) eingestuft. Verglichen mit dem Anteil von 36% schwerer Fälle, die nach der Infektion mit dem Wildtyp des Virus bei den ungeimpften historischen Kontrollen beobachtet wurden, entspricht dies einem relativen Rückgang des Anteils an schweren Fällen von 95%, wenn Geimpfte sich infizierten.

In zwei kleinen kontrollierten Studien wurde der Schutz vor Varizellen durch eine Impfung bis zu 3 Tage nach Exposition untersucht. Die erste Studie zeigte, dass von 17 geimpften Kindern nach Exposition im Haushalt keines Varizellen entwickelte, im Vergleich zu 19 von 19 ungeimpften Kindern. In einem zweiten placebokontrollierten Versuch entwickelte eines von 10 Kindern der Impfguppe Varizellen, im Vergleich zu 12 von 13 Kindern der Placebogruppe. In einem unkontrollierten Versuch in einer Spitalseinrichtung, erhielten 148 Patienten – 35 von ihnen immungeschwächt – eine Dosis eines Varizellen-Impfstoffes 1 bis 3 Tage nach Exposition. Keiner der Patienten entwickelte Varizellen.

Über eine Varizellen-Prävention 4 bis 5 Tage nach einer Exposition liegen nur limitierte Daten vor. In einer Doppelblindprüfung wurden 26 Varizellen-empfindliche Geschwister von Kindern mit Windpocken-Erkrankung in eine Placebogruppe und eine Impfguppe randomisiert. In der Varizellen-Impfguppe entwickelten 4 von 13 Kindern (30,8%) Varizellen, wobei 3 von ihnen 4 bis 5 Tage nach Exposition geimpft wurden. Die Erkrankung verlief jedoch leicht (1, 2 und 50 Läsionen). Im Gegensatz dazu entwickelten 12 der 13 Kinder (92,3%) in der Placebogruppe typische Varizellen (60 bis 600 Läsionen). Eine Varizellen-Impfung 4 bis 5 Tage nach Exposition kann demnach den Krankheitsverlauf von Varizellen beeinflussen.

##### Zwei-Dosen Schema bei gesunden Personen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren

In einer Studie vergleichend Einzel-Dosis (N=1.114) und Zwei-Dosen (N=1.102), im Abstand von 3 Monaten verabreicht, lag die geschätzte Wirksamkeit gegen alle Schweregrade einer Varizellen-Erkrankungen nach einem 10-jährigen Beobachtungszeitraum nach einer Dosis bei 94%, nach zwei Dosen bei 98% (p<0.001). Die gesamte Rate an Varizellen nach einem 10-jährigen Beobachtungszeitraum lag bei 7,5% nach einer Dosis und 2,2 % nach zwei Dosen. Die meisten berichteten Fälle von Varizellen bei Impfpfängern von 1 Dosis oder 2 Dosen waren mild.

##### Zwei-Dosen Schema bei gesunden Personen ab 13 Jahren

Bei Personen ab 13 Jahren, die zwei Dosen des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/Merck) im Abstand von 4 bzw. 8 Wochen erhalten hatten, wurde die Schutzwirkung basierend auf Exposition im Haushalt über einen Zeitraum von 6 bis 7 Jahren nach der Impfung bestimmt. Im Beobachtungszeitraum betrug die klinische Wirksamkeit etwa 80 bis 100%.

##### Immunogenität des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/Merck)

##### Einzel-Dosis Schema bei Personen von 12 Monaten bis 12 Jahren

Klinische Studien haben gezeigt, dass die Immunogenität der kühlstrankstabilen Formulierungen des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/Merck) ähnlich der Immunogenität früherer Formulierungen, die auf ihre Wirksamkeit untersucht wurden, ist.

Es hat sich gezeigt, dass ein Titer  $\geq 5$  gpELISA Einheiten/ml (gpELISA ist ein Sensibilitäts-Test, der im Handel nicht erhältlich ist) 6 Wochen nach der Impfung annähernd mit einem klinischen Schutz korreliert. Es ist jedoch nicht bekannt, ob ein Titer von  $\geq 0.6$  gpELISA Einheiten/ml mit einem Langzeitschutz korreliert.

**Humorale Immunantwort bei Personen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren**

Serokonversion (basierend auf einer Nachweisgrenze, die generell  $\geq 0.6$  gpELISA Einheiten/ml entspricht) wurden bei 98% von 9.610 empfänglichen Personen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren nach Erhalt von Dosen zwischen 1.000 und 50.000 PFU beobachtet. Titer von  $\geq 5$  gpELISA Einheiten/ml wurden bei ungefähr 83% dieser Personen induziert.

Bei Personen im Alter von 12 bis 23 Monaten induzierte im Kühlschrank gelagertes VARIVAX (8.000 PFU/Dosis oder 25.000 PFU/Dosis) Antikörpertiter  $\geq 5$  gpELISA Einheiten/ml 6 Wochen nach der Impfung bei 93% der Geimpften.

**Humorale Immunantwort bei Personen ab 13 Jahren**

In verschiedenen klinischen Studien (934 Teilnehmer) mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck), mit Dosen zwischen ca. 900 und 17.000 PFU, lagen die Serokonversionsraten (Varizellen-Antikörpertiter  $\geq 0.6$  gpELISA Einheiten/ml) bei Personen ab 13 Jahren nach 1 Dosis des Impfstoffes bei 73 bis 100%. Der Anteil der Personen mit Antikörpertiter  $\geq 5$  gpELISA Einheiten/ml lag bei 22 bis 80%.

Nach 2 verabreichten Dosen des Impfstoffes (601 Teilnehmer) mit Dosen zwischen ca. 900 und 9.000 PFU lagen die Serokonversionsraten bei 97 bis 100% und der Anteil der Personen mit Antikörpertiter  $\geq 5$  gpELISA Einheiten/ml betrug 76 bis 98%.

Es liegen keine Daten über die Immunantwort auf VARIVAX bei Varizella-Zoster Virus (VZV)-seronegativen Personen ab 65 Jahren vor.

**Humorale Immunität entsprechend der Verabreichungsart**

In einer Vergleichsstudie mit 752 Personen, die VARIVAX entweder intramuskulär oder subkutan erhielten, konnte ein ähnliches Immunogenitätsprofil mit beiden Verabreichungsarten gezeigt werden.

**Zwei-Dosen Schema in gesunden Personen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren**

In einer multizentrischen Studie erhielten gesunde Kinder im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren entweder eine Dosis VARIVAX oder 2 Dosen im Abstand von 3 Monaten verabreicht. Die Ergebnisse der Immunogenität werden in folgender Tabelle dargestellt:

	<b>VARIVAX Einzel-Dosis Schema (N=1.114)</b>	<b>VARIVAX Zwei-Dosen Schema (N=1.102)</b>	
	6 Wochen nach Impfung	6 Wochen nach 1. Impfung	6 Wochen nach 2. Impfung
Serokonversionsrate	98,9% (882/892)	99,5% (847/851)	99,9% (768/769)
Personen mit VZV-Antikörpertiter $\geq 5$ gpELISA Einheiten/ml (Seroprotektionsrate)	84,9% (757/892)	87,3% (743/851)	99,5% (765/769)
Geometrischer Mittelwert (gpELISA Einheiten/ml)	12,0	12,8	141,5

Die Ergebnisse von dieser Studie und anderen Studien in denen eine zweite Impfdosis 3 bis 6 Jahre nach der Anfangsdosis verabreicht wurde, zeigen eine signifikante Verstärkung der VZV-Antikörperantwort mit einer zweiten Dosis. Der VZV-Antikörperlevel nach 2 Dosen, verabreicht im Abstand von 3 bis 6 Jahren ist vergleichbar mit jenen nach 2 Dosen, verabreicht im Abstand von 3 Monaten. Die Serokonversionsraten waren ca. 100% nach der ersten Dosis und 100% nach der zweiten Dosis. Die Seroprotektionsraten des Impfstoffes ( $\geq 5$  gpELISA Einheiten/ml) waren ungefähr 85% nach der ersten und 100% nach der zweiten Dosis. Der Geometrische Mittelwert des Titers (GMT) stieg durchschnittlich auf das 10-Fache nach der zweiten Dosis an (siehe Abschnitt 4.8).

Zwei-Dosen-Impfschema bei gesunden Personen im Alter von 9 bis 12 Monaten zum Zeitpunkt der ersten Dosis

Es wurde eine klinische Studie mit dem kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Windpocken-(MMRV)-Impfstoff (Oka/Merck) mit einem 2-Dosen-Impfschema durchgeführt.

Die 2 Dosen wurden in einem Abstand von 3 Monaten an 1.620 gesunde Probanden verabreicht, die zum Zeitpunkt der ersten Dosis zwischen 9 und 12 Monate alt waren.

Das Sicherheitsprofil nach Verabreichung von Dosis 1 und 2 war für alle Altersgruppen vergleichbar. Im vollständigen untersuchten Datensatz (geimpfte Personen unabhängig vom Antikörper-Titer bei Studienbeginn) wurden, unabhängig vom Alter der geimpften Person, bei Verabreichung der ersten Dosis, nach Verabreichung von Dosis 2 Seroprotektionsraten von 100% gegenüber Varizellen ausgelöst. Die Seroprotektionsraten und geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) gegen Varizellen für den vollständigen untersuchten Datensatz sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

	<b>MRV-Impfstoff osis 1 mit 9 Monaten / osis 2 mit 12 Monaten (n = 527)</b>	
	6 Wochen nach 1. Impfung	6 Wochen nach 2. Impfung
eroprotektionsrate gegen Varizellen [95% CI] (Titer $\geq 5$ gpELISA inheiten/ml)	3,1 % [0,6; 95,1]	30% [9,3; 100]
geometrischer Mittelwert der Titer [95% CI] (gpELISA Einheiten/ml)	2 [2; 13]	21 [9,3; 352]
	<b>MRV-Impfstoff osis 1 mit 11 Monaten / osis 2 mit 14 Monaten (n = 480)</b>	
	Wochen nach 1. Impfung	Wochen nach 2. Impfung
eroprotektionsrate gegen Varizellen [95% CI] (Titer $\geq 5$ gpELISA inheiten/ml)	7,0% [5,1; 98,4]	30% [9,2; 100]
geometrischer Mittelwert der Titer [95% CI] (gpELISA Einheiten/ml)	5 [4; 15]	11 [7,6; 450]
	<b>MRV-Impfstoff osis 1 mit 12 Monaten / osis 2 mit 15 Monaten (n = 466)</b>	
	Wochen nach 1. Impfung	Wochen nach 2. Impfung
eroprotektionsrate gegen Varizellen [95% CI] (Titer $\geq 5$ gpELISA inheiten/ml)	3,5% [4,4; 98,0]	30% [9,2; 100]
geometrischer Mittelwert der Titer [95% CI] (gpELISA Einheiten/ml)	5 [4; 15]	31 [41; 526]

**Dauer der klinischen Schutzwirkung**

**Einzel-Dosis Schema bei Personen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren**

In jenen klinischen Studien mit gesunden Personen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren, die eine Einzel-Dosis erhielten und über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden, hatten 99,1% (3.092/3.120) nachweisbare Varizellen-Antikörpertiter ( $\geq 0.6$  gpELISA Einheiten/ml) 1 Jahr nach der Impfung, 99,4% (1.382/1.391) 2 Jahre nach der Impfung, 98,7% (1.032/1.046) 3 Jahre nach der Impfung, 99,3% (997/1.004) 4 Jahre nach der Impfung, 99,2% (727/733) 5 Jahre nach der Impfung und 100% (432/432) 6 Jahre nach der Impfung.

**Zwei-Dosen Schema bei Personen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren**

Nach einem Beobachtungszeitraum von mehr als 9 Jahren, waren im ersten Jahr dieses Zeitraumes die GMTs und der Prozentanteil der Personen mit VZV-Antikörpertiter  $\geq 5$  gpELISA Einheiten/ml in dem Zwei-Dosen Schema höher als in dem Ein-Dosen Schema und vergleichbar während des gesamten Zeitraumes. Die Gesamtrate der VZV-Antikörperpersistenz mit beiden Schemen blieb sehr hoch im 9.Jahr (99,0% in Einzel-Dosis Gruppe und 98,8% in Zwei-Dosen Gruppe).

**Personen ab 13 Jahren**

In klinischen Studien mit gesunden Personen ab 13 Jahren, welche 2 Dosen des Impfstoffes erhielten, wiesen 97,9% (568/580) 1 Jahr, 97,1% (34/35) 2 Jahre, 100% (144/144) 3 Jahre, 97,0% (98/101) 4 Jahre, 97,5% (78/80) 5 Jahre und 100% (45/45) 6 Jahre nach der Impfung feststellbare Varizellen-Antikörper (gpELISA  $\geq 0.6$  Einheiten/ml) auf.

Ein Anstieg des Antikörperspiegels wurde bei Impfungen beobachtet, die einem Varizella-Wildtyp-Virus ausgesetzt waren; dies könnte die offensichtlich langanhaltende Persistenz der Antikörpertiter nach der Impfung in diesen Studien erklären. Die Dauer der Schutzwirkung gegen Varizellen, die durch die Impfung mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/ Merck) erreicht wird, ohne dass eine natürliche Auffrischung durch Kontakt mit Wildtyp-Virus erfolgt, ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

Das Immungedächtnis wurde durch Verabreichung einer Booster-Dosis des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/ Merck) 4 bis 6 Jahre nach der ersten Impfung an 419 Personen, die zum Zeitpunkt der ersten Impfung zwischen 1 und 17 Jahren alt waren, nachgewiesen. Der GMT betrug vor der Booster-Dosis 25,7 gpELISA Einheiten/ml und stieg ungefähr 7-10 Tage nach Gabe der Booster-Dosis auf 143,6 gpELISA Einheiten/ml an.

**Wirksamkeit des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Oka/Merck)**

**Beobachtungsstudien der Langzeitwirksamkeit von VARIVAX**

Postmarketing-Daten aus zwei US-Beobachtungsstudien zur Wirksamkeit bestätigten, dass eine weitverbreitete Varizellen-Impfung das Risiko einer Varizellen-Infektion um ca. 90% reduziert. Darüber hinaus wurde das reduzierte Risiko einer Varizellen-Infektion in der Bevölkerung über mindestens 15 Jahre sowohl bei geimpften als auch bei nicht geimpften Personen aufrecht erhalten. Die Daten deuten auch darauf hin, dass die Varizellen-Impfung das Risiko für Herpes Zoster bei geimpften Personen reduzieren kann.

In der ersten Studie, einer prospektiven Langzeit-Kohortenstudie, wurden rund 7.600 Kinder, die 1995 in ihrem zweiten Lebensjahr mit Varizellen-Impfstoff geimpft wurden, aktiv über 14 Jahre beobachtet, um das Auftreten von Infektionen mit Varizellen und Herpes Zoster zu untersuchen. Bis zum Ende der Studie im Jahr 2009 erhielten 38% der an der Studie teilnehmenden Kinder eine zweite Dosis des Varizellen-Impfstoffs. Dabei ist zu beachten, dass 2006 in den USA eine zweite Dosis des Varizellen-Impfstoffes empfohlen wurde. Über den gesamten Beobachtungszeitraum war die Inzidenz von Varizellen bei

Geimpften etwa 10-fach niedriger als bei Kindern gleichen Alters in der Prä-Impfstoff-Ära (die geschätzte Wirksamkeit des Impfstoffs im Studienzeitraum lag zwischen 73% und 90%). Bezüglich Herpes Zoster gab es unter den gegen Varizellen Geimpften während des Beobachtungszeitraums weniger Herpes Zoster-Fälle als bei Kindern im gleichen Alter mit vorhergehender Infektion mit Wildtyp-Varizella während der Prä-Impfstoff-Ära (relatives Risiko = 0,61, 95% CI 0,43 bis 0,89). Die Fälle von Durchbruchvarizellen und Zoster verliefen in der Regel mild. In einer zweiten Langzeit-Beobachtungsstudie wurden von 1995 (Prä-Impfstoff-Ära) bis 2009 über einen Zeitraum von mehr als 15 Jahren fünf Querschnittserhebungen zur Inzidenz von Infektionen mit Varizellen, jeweils in einer Stichprobe von rund 8.000 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 19 Jahren durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten von 1995 bis 2009 in allen Altersgruppen, sowohl bei geimpften als auch nicht geimpften Kindern und Jugendlichen, einen allmählichen Rückgang der Häufigkeit von Varizellen um insgesamt 90% bis 95% (ca. 10- bis 20-fach). Zusätzlich wurde in allen Altersgruppen eine Abnahme der durch Varizellen verursachten Krankenhausaufnahmen von etwa 90% (ca. 10-fach) beobachtet.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Evaluierung pharmakokinetischer Eigenschaften ist für Impfstoffe nicht erforderlich.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine herkömmlichen Studien zur präklinischen Sicherheit durchgeführt, da keine präklinischen Bedenken die für die klinische Sicherheit relevant sind bestehen, die über die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation enthaltenen Informationen hinausgehen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### **Pulver:**

Saccharose, hydrolysierte Gelatine, Harnstoff, Natriumchlorid, Natrium-(L)-Glutamat, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat und Kaliumchlorid.

Produktionsrückstände in Spuren siehe Abschnitte 2, 4.3 und 4.4.

#### **Lösungsmittel:**

Wasser für Injektionszwecke.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit jenen in Abschnitt 6.6 angeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln rekonstituiert werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Aufgelöster Impfstoff soll sofort verwendet werden. Es zeigte sich jedoch, dass der Impfstoff im Zuge des Gebrauchs bei 20° C bis 25° C für 30 Minuten stabil bleibt.

Aufgelöster Impfstoff, der nicht innerhalb von 30 Minuten verwendet worden ist, ist zu verwerfen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die

#### **Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### **Durchstechflasche**

3 ml Durchstechflasche (Glas) mit Stopfen (Butylgummi) und Flip-off-Verschluss (Aluminium).

#### **Fertigspritze**

1 ml Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorbutylgummi) und Verschlusskappe (Styrol-Butadien-Gummi) ohne Kanüle, 1 ml Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorbutylgummi) und Verschlusskappe (Styrol-Butadien-Gummi) mit 2 separaten Kanülen im Blister, oder 1 ml Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorbutylgummi) mit Kanüle.

Packungen zu 1 oder 10 Impfdosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### **Hinweise zur Zubereitung des Impfstoffes**

Vermeiden Sie Kontakt mit Desinfektionsmitteln.

Zur Auflösung des Impfstoffes darf ausschließlich das in der mitgelieferten Fertigspritze enthaltene Wasser für Injektionszwecke verwendet werden.

Den Präsentationformen, welche eine Fertigspritze ohne befestigte Kanüle enthalten, können in der Verpackung zwei separate Kanülen beigelegt sein:

Eine Kanüle wäre zur Rekonstitution und eine andere zur Injektion zu verwenden.

Die Kanüle wird fest auf das Endstück der Spritze aufgesetzt und mit einer Viertelumdrehung (90°) fixiert.

Zur Zubereitung des Impfstoffes spritzen Sie das in der Fertigspritze enthaltene Wasser für Injektionszwecke vollständig in die Durchstechflasche, die das Pulver enthält, und mischen sie gründlich durch vorsichtiges Schütteln.

Nach dem Auflösen ziehen Sie den gesamten Inhalt der Durchstechflasche wieder in die Fertigspritze auf und injizieren Sie den Impfstoff subkutan oder intramuskulär.

Der rekonstituierte Impfstoff soll auf Fremdpartikel und/oder Veränderungen im Erscheinungsbild untersucht werden. Falls irgendwelche Fremdpartikel vorhanden sind oder das Erscheinungsbild keine klare und farblose-blass gelbe Flüssigkeit nach Rekonstitution ist, darf der Impfstoff nicht verwendet werden.

Für jeden Impfung muss eine separate sterile Fertigspritze und Nadel verwendet werden, um die Übertragung von Krankheitserregern zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. Inhaber der Zulassung:** Sanofi Pasteur, Lyon, Frankreich.

**8. Zulassungsnummer:** 2-00300

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 22. September 2004 / 19. Dezember 2006.

**10. Stand der Information:** April 2013.

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

**Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:** 1 Impfdosis.