

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZOSTAVAX®
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Gürtelrose(Herpes zoster)-Lebendimpfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,65 ml) des rekonstituierten Impfstoffs enthält:

Varicella-Zoster-Virus¹, Stamm Oka/Merck (lebend, attenuiert):
mindestens 19.400 PBE²

¹ Gezüchtet in humanen diploiden Zellen (MRC-5)

² PBE = Plaquebildende Einheiten

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Vor der Rekonstitution liegt das Pulver als weiße bis cremefarbene kompakte kristalline Masse vor; das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZOSTAVAX ist indiziert zur Prävention von Herpes zoster (Zoster oder Gürtelrose) und durch Herpes zoster verursachte postherpetische Neuralgie (PHN).

ZOSTAVAX ist indiziert zur Immunisierung von Personen ab 50 Jahren.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Alle Personen erhalten eine Dosis subkutan.
Derzeit ist nicht bekannt, ob eine weitere Dosis erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.1).

Der Impfstoff wird SUBKUTAN, vorzugsweise im Bereich des Deltamuskel, injiziert.

Anleitung zur Zubereitung des Impfstoffs siehe Abschnitt 6.6.

NICHT INTRAVASAL VERABREICHEN.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile des Impfstoffs oder einen der in Spuren vorhandenen Rückstände aus der Herstellung (z. B. Neomycin), (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1)
- Angeborene und erworbene Immundefizienz als Folge einer akuten oder chronischen Leukämie, eines Lymphoms, anderer Erkrankungen des Knochenmarks oder des lymphatischen Systems; Immundefizienz als Folge von HIV/AIDS; zelluläre Immundefizienz
- Immunsuppressive Therapie (einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden). ZOSTAVAX ist jedoch nicht kontraindiziert bei Personen unter topischer/inhalativer oder niedrig dosierter systemischer Kortikosteroidtherapie oder bei Personen unter Kortikosteroid-Substitutionstherapie (z. B. bei Nebenniereninsuffizienz)

- Aktive, unbehandelte Tuberkulose
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es sollten geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten für den Fall einer seltenen anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs unmittelbar zur Verfügung stehen, da es zu Überempfindlichkeitsreaktionen nicht nur gegen den Wirkstoff, sondern auch gegen alle sonstigen Bestandteile des Impfstoffs sowie gegen Spuren von Rückständen aus der Herstellung im Impfstoff (z. B. Neomycin) kommen kann (siehe Abschnitte 4.3 und 6.1).

Eine Neomycin-Allergie manifestiert sich in der Regel als Kontaktdermatitis. Eine bekannte Neomycin-Kontaktdermatitis ist jedoch keine Gegenanzeige für die Gabe von viralen Lebendimpfstoffen.

Vor der Impfung von Frauen im gebärfähigen Alter muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Nach der Impfung muss eine Schwangerschaft 3 Monate lang verhindert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

ZOSTAVAX ist nicht indiziert zur Behandlung von Zoster oder postherpetischer Neuralgie (PHN).

Bei Fieber sollte die Impfung verschoben werden.

ZOSTAVAX schützt möglicherweise nicht alle geimpften Personen (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen keine Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von ZOSTAVAX bei HIV-infizierten Erwachsenen mit oder ohne Immunsuppression vor (siehe Abschnitt 4.3).

Übertragung

Eine Übertragung des Impfvirus wurde in klinischen Studien mit ZOSTAVAX nicht berichtet. Post-Marketing-Erfahrungen mit Varizellen-Impfstoffen lassen jedoch vermuten, dass das Impfvirus in seltenen Fällen von geimpften Personen mit varizellenartigem Exanthem auf empfängliche Kontaktpersonen (z. B. Varicella-Zoster-Virus [VZV]-empfangliche Enkelkinder im Säuglingsalter) übertragen werden kann. Eine Übertragung des Impfvirus von Personen, die gegen Varizellen geimpft wurden, jedoch kein varizellenartiges Exanthem entwickeln, wurde zwar berichtet, konnte jedoch nicht bestätigt werden. Die Übertragung nach Gabe von ZOSTAVAX ist ein theoretisches Risiko. Die Möglichkeit der Übertragung des abgeschwächten Impfvirus auf empfängliche Personen sollte daher gegen das Risiko abgewogen werden, im Rahmen einer natürlichen Herpes zoster-Erkrankung das Varicella-Zoster-Virus auf empfängliche Personen zu übertragen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

ZOSTAVAX kann gleichzeitig mit einem inaktivierten Grippe-Impfstoff verabreicht werden. Die beiden Impfstoffe müssen einzeln und an unterschiedlichen Körperstellen injiziert werden (siehe Abschnitt 5.1).

ZOSTAVAX und 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff dürfen nicht zeitgleich verabreicht werden, da die gleichzeitige Verabreichung im Rahmen einer klinischen Studie zu einer geringeren Immunität von ZOSTAVAX führte (siehe Abschnitt 5.1).

Bezüglich der gleichzeitigen Anwendung mit anderen Impfstoffen liegen derzeit keine Daten vor.

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Gabe von ZOSTAVAX und antiviralen Arzneimitteln gegen VZV vor.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Studien mit schwangeren Frauen. Es ist nicht bekannt, ob ZOSTAVAX bei der Anwendung in der Schwangerschaft den Fetus schädigen oder die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann. Es ist jedoch bekannt, dass eine natürliche VZV-Infektion schädliche Auswirkungen auf den Fetus haben kann. ZOSTAVAX ist bei Personen unter 50 Jahren nicht indiziert. Daher ist nicht davon auszugehen, dass ZOSTAVAX Schwangeren verabreicht wird. In jedem Fall muss nach der Impfung eine Schwangerschaft drei Monate lang verhindert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es ist nicht bekannt, ob das VZV mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Da manche Viren mit der Muttermilch ausgeschieden werden, sollte daher sorgfältig abgewogen werden, ob ZOSTAVAX stillenden Müttern verabreicht wird.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von ZOSTAVAX wurde in klinischen Studien mit mehr als 20.000 Erwachsenen geprüft.

In der größten Studie, der sogenannten „Studie zur Prävention von Zoster“ (Shingles Prevention Study = SP-Studie), erhielten 38.546 Probanden entweder eine Dosis der tiefgekühlten Formulierung von ZOSTAVAX (n = 19.270) oder Placebo (n = 19.276). Das Nebenwirkungsprofil des Impfstoffs wurde während der gesamten Studiendauer überwacht. Im Verlauf der Studie wurde über zwei impfstoffbezogene schwerwiegende Nebenwirkungen nach Gabe von ZOSTAVAX (Asthma-Exazerbation und Polymyalgia rheumatica) und drei schwerwiegende Nebenwirkungen nach Gabe von Placebo (Goodpasture-Syndrom, anaphylaktische Reaktion und Polymyalgia rheumatica) berichtet.

Zur Ermittlung von Nebenwirkungen wurden an Probanden einer Untergruppe der SP-Studie (n = 3.345 erhielten ZOSTAVAX, n = 3.271 erhielten Placebo) Dokumentationsbögen zur Erfassung von Nebenwirkungen ausgehändigt, um zusätzlich zur routinemäßig während der gesamten Studiendauer durchgeführten Überwachung Nebenwirkungen zu erfassen, die zwischen Tag 0 und Tag 42 nach der Impfung auftraten.

Über folgende lokale und systemische Nebenwirkungen wurde in dieser Untergruppe der SP-Studie nach Gabe des Impfstoffs signifikant häufiger berichtet als nach Gabe von Placebo. Die meisten dieser Nebenwirkungen wurden als leichter Natur beschrieben. Einige dieser Nebenwirkungen wurden gezielt abgefragt (Tag 0 bis 4 nach der Impfung); diese sind mit dem Symbol * gekennzeichnet.

[Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), einschließlich Einzelfälle]

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle

Sehr häufig: Erythem*, Schmerz/Druckempfindlichkeit*, Schwellung*

Häufig: Hämatom, Pruritus, Überwärmung

Insgesamt war die Zahl von gemeldeten Beschwerden an der Injektionsstelle bei Probanden, die mit ZOSTAVAX geimpft wurden, signifikant höher als in der Placebogruppe (ZOSTAVAX: 48 %, Placebo: 17 %).

Die übrigen Teilnehmer der SP-Studie wurden routinemäßig überwacht, erhielten aber keine zusätzlichen Dokumentationsbögen. Im Allgemeinen berichteten diese Probanden über ähnliche Beschwerden wie die Probanden der Untergruppen zur Erfassung von Nebenwirkungen.

Die Probanden der SP-Studie wurden über einen Zeitraum von 42 Tagen nach der Impfung beobachtet; in dieser Zeit wurden nur wenige Fälle eines zosterähnlichen Exanthems berichtet (17 in der ZOSTAVAX-Gruppe, 36 in der Placebogruppe, p = 0,009). Von diesen insgesamt 53 Fällen mit zosterähnlichem Exanthem standen 41 für eine PCR-Untersuchung geeignete Proben zur Verfügung. VZV-Wildtyp konnte in 25 dieser Proben nachgewiesen werden (in 5 Proben aus der ZOSTAVAX-Gruppe, in 20 Proben aus der Placebogruppe). Der VZV-Stamm Oka/Merck wurde in keiner der untersuchten Proben nachgewiesen.

Auch die Anzahl von varizellenartigem Ausschlag innerhalb von 42 Tagen nach Impfung war bei den Probanden der SP-Studie gering (n = 59), 10 für PCR-Untersuchungen geeignete Proben standen zur Verfügung. VZV wurde in keiner dieser Proben nachgewiesen.

In anderen klinischen Studien, die im Rahmen der Zulassung der ursprünglich tiefgekühlten Formulierung von ZOSTAVAX durchgeführt wurden, wurde innerhalb von 42 Tagen nach Impfung sowohl in der ZOSTAVAX- als auch in der Placebogruppe nur über wenige Fälle eines zoster- und varizellenartigen Exanthems, das nicht an der Injektionsstelle auftrat, berichtet. Insgesamt wurden 17 Fälle des zoster- und varizellenartigen Exanthems, das nicht an der Injektionsstelle auftrat, berichtet. 10 für PCR-Untersuchungen geeignete Proben standen zur Verfügung. Der Stamm Oka/Merck wurde durch PCR-Untersuchung in nur zwei der aus den Läsionen von Probanden mit einem varizellenartigen Exanthem (Beginn an Tag 8

und 17) entnommenen Proben nachgewiesen.

In weiteren klinischen Studien, in denen ZOSTAVAX bei Probanden ab 50 Jahren untersucht wurde, einschließlich einer Studie, in der gleichzeitig ein inaktivierter Grippeimpfstoff verabreicht wurde, entsprach das Nebenwirkungsprofil generell dem Profil der Untergruppe der SP-Studie, in der gezielt Nebenwirkungen untersucht wurden. Jedoch wurde in diesen Studien häufiger über lokale Nebenwirkungen leichter bis mäßiger Natur bei Probanden von 50 bis 59 Jahren im Vergleich zu Probanden ab 60 Jahren berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

In einer klinischen Studie (n = 368) wurde gezeigt, dass die jetzige kühlstabile Formulierung generell gut verträglich ist. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem Nebenwirkungsprofil der tiefgekühlten Formulierung.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studie wurde ZOSTAVAX 100 Probanden ab 50 Jahren mit Herpes zoster in der Anamnese verabreicht. Das Nebenwirkungsprofil war ähnlich wie bei den Probanden der Untergruppe der SP-Studie zur Erfassung der Nebenwirkungen.

Begrenzte Daten aus 2 klinischen Studien, die auch VZV-negative oder niedrig seropositive Probanden (27 Probanden im Alter von 30 Jahren oder älter erhielten Gürtelrose (Herpes zoster)-Lebendimpfstoff) einschlossen, zeigten, dass Nebenwirkungen an der Injektionsstelle und systemische Nebenwirkungen generell jenen Nebenwirkungen ähnlich waren, die von anderen Probanden berichtet wurden, die ZOSTAVAX im Rahmen klinischer Studien erhielten, wobei 2 der 27 Probanden über Fieber berichteten. Keiner der Probanden berichtete über varizellenartige oder zosterartige Ausschläge. Es wurden keine schwerwiegenden impfstoffbezogenen Nebenwirkungen berichtet.

Post-Marketing-Beobachtung

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Post-Marketing-Beobachtung spontan berichtet:

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fieber

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Lymphadenopathie (zervikal, axillär)

Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Exanthem

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Viraler Impfstoff, ATC-Code: J07BK02

Wirkmechanismus

Jeder, der eine VZV-Infektion durchgemacht hat, auch ohne klinische Varizellen-Anamnese, kann an Zoster erkranken. Dies hängt offensichtlich ursächlich damit zusammen, dass die VZV-spezifische Immunität abnimmt. ZOSTAVAX frischt nachweislich die VZV-spezifische Immunität auf, von der man annimmt, dass sie zu einem Schutz gegen Zoster und dessen Komplikationen führt (siehe auch Abschnitt *Immunogenität*).

Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von ZOSTAVAX

Verglichen mit der Placebogruppe reduzierte sich die Zahl der Zoster-Erkrankungen und postherpetischen Neuralgien (PHN) in der ZOSTAVAX-Gruppe signifikant. Darüber hinaus reduzierte ZOSTAVAX signifikant den Zoster-Schmerz, gemessen mittels der Herpes zoster (HZ)-Schmerz-Skala zur Ausprägung der Beschwerden (Burden of Illness [BOI]), (Ergebnisse und Definition siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Wirksamkeit von ZOSTAVAX im Vergleich zu Placebo in der Studie zur Prävention von Zoster

Endpunkt	Wirksamkeit des Impfstoffs*	95 % KI
Inzidenz von Zoster	51 %	44 bis 58 %
Inzidenz von PHN**	67 %	48 bis 79 %
HZ Schmerz BOI***	61 %	51 bis 69 %

* Wirksamkeit des Impfstoffs = relativer Rückgang des Endpunkts in der ZOSTAVAX-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe

** Klinisch signifikanter Zoster-Schmerz, der 90 Tage nach Ausbruch des Exanthems oder länger persistiert oder neu aufgetreten ist.

*** Die HZ-Schmerz-Skala umfasst Inzidenz, Schwere und Dauer von akutem und chronischem Zoster-Schmerz über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten.

In einer placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studie zur Prävention von Zoster (Shingles Prevention Study — SP-Studie) mit ZOSTAVAX wurden 38.546 Probanden ab einem Alter von 60 Jahren in zwei Gruppen randomisiert: die eine Gruppe erhielt eine Dosis ZOSTAVAX (n = 19.270), die andere Gruppe Placebo (n = 19.276).

ZOSTAVAX verringerte im Vergleich zu Placebo die Inzidenz des Zoster signifikant (315 Fälle [5,4/1.000 Personen-Jahre] versus 642 Fälle [11,1/1.000 Personen-Jahre], p < 0,001). Die protektive Wirksamkeit von ZOSTAVAX gegen Zoster betrug 51 % (95 % KI: [44 bis 58 %]). ZOSTAVAX reduzierte die Inzidenz des Zoster um 64 % (95 % KI: [56 bis 71 %]) bei Probanden von 60 bis 69 Jahren und um 38 % (95 % KI: [25 bis 48 %]) bei Probanden ≥ 70 Jahre.

In der SP-Studie nahm Zoster in fast allen Dermatomen ab. Zoster ophthalmicus trat bei 35 Probanden der ZOSTAVAX-Gruppe und bei 69 Probanden der Placebogruppe auf. Sehstörungen traten in der ZOSTAVAX-Gruppe bei 2 Probanden und bei 9 Probanden der Placebogruppe auf.

ZOSTAVAX verringerte im Vergleich zu Placebo die Inzidenz der PHN (27 Fälle [0,5/1.000 Personen-Jahre] versus 80 Fälle [1,4/1.000 Personen-Jahre], $p < 0,001$). In dieser Studie wurde PHN definiert als klinisch signifikanter Zoster-Schmerz, der 90 Tage nach Ausbruch des Exanthems oder länger persistierte oder neu auftrat. Die protektive Wirksamkeit von ZOSTAVAX gegen PHN betrug 67 % (95 % KI: [48 bis 79 %]). Bezogen nur auf Probanden, die an Zoster erkrankten, war das Risiko, anschließend eine PHN zu entwickeln, geringer. In der Impfstoffgruppe betrug das Risiko, eine PHN nach Zoster zu entwickeln, 9 % (27/315), in der Placebogruppe betrug das Risiko 13 % (80/642). Dieser Effekt war noch ausgeprägter in der Gruppe der älteren Probanden (≥ 70 Jahre). Hier reduzierte sich das Risiko einer PHN nach Zoster auf 10 % in der Impfstoffgruppe gegenüber 19 % in der Placebogruppe.

ZOSTAVAX verringerte im Vergleich zu Placebo den HZ-Schmerz-Score um etwa 61 % (95 % KI: [51 bis 69 %]). In der Gruppe der jüngeren Probanden (60 bis 69 Jahre) zeigte ZOSTAVAX einen ausgeprägteren Effekt mit einer Wirksamkeit bezüglich des HZ-Schmerz-Score von 66 % im Vergleich zu 55 % bei Patienten ≥ 70 Jahre. Allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,266$).

Prävention von Herpes zoster mit schwerem Schmerz in der gesamten Studienpopulation

ZOSTAVAX verringerte im Vergleich zu Placebo die Inzidenz von Zoster mit schwerem und lang anhaltendem Schmerz (kombinierter Schmerz-Score [definiert als Produkt aus Schwere und Dauer] > 600) um 73 % (95 % KI: [46 bis 87 %]), (11 bzw. 40 Fälle).

Verringerung von Zoster-Schmerz (gemessen mittels kombiniertem Schmerz-Score) bei Probanden der ZOSTAVAX-Gruppe, die Zoster entwickelten

Hinsichtlich des akuten Schmerzes (Schmerzdauer zwischen 0 und 30 Tagen) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Impfstoffgruppe und der Placebogruppe. Der HZ kombinierte Schmerz-Score (definiert als Produkt aus Schwere und Dauer) betrug 89 % (95 % KI: [82 bis 97 %]) in der Impfstoffgruppe gegenüber 92 % (95 % KI: [87 bis 97 %]) in der Placebogruppe. Der Gebrauch von Analgetika war in beiden Studiengruppen ähnlich.

Bei mit ZOSTAVAX Geimpften, die eine PHN entwickelten, verringerte ZOSTAVAX im Vergleich zu Placebo den (chronischen) PHN-Schmerz signifikant. Im Zeitraum von 90 Tagen nach Ausbruch des Exanthems bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verringerte sich der kombinierte Schmerz-Score um 57 % (durchschnittlicher Score für ZOSTAVAX: 347; durchschnittlicher Score für Placebo: 805; $p = 0,016$).

Bei mit ZOSTAVAX Geimpften, die an Zoster erkrankten, reduzierte ZOSTAVAX im Vergleich zu Placebo insgesamt den akuten und chronischen Zoster-Schmerz signifikant. Im Beobachtungszeitraum von 6 Mo-

naten (für den akuten und chronischen Schmerz) verringerte sich der kombinierte Schmerz-Score um 22 % ($p = 0,008$) und das Risiko, an Herpes zoster mit schwerem und lang anhaltendem Schmerz zu erkranken, um 52 % (95 % KI: [7 bis 74 %]), (von 6,2 % auf 3,5 %), (kombinierter Schmerz-Score > 600).

Immunogenität von ZOSTAVAX

In der Shingles Prevention Study (SP-Studie) wurde die Immunantwort in einer Untergruppe untersucht ($N = 1.395$). ZOSTAVAX induzierte im Vergleich zu Placebo eine höhere VZV-spezifische Immunantwort 6 Wochen nach Impfung. Sowohl die VZV-Antikörperkonzentration als auch die T-Zell-Aktivität nahmen zu. Die VZV-Antikörperkonzentration wurde mit dem gpELISA gemessen (glycoprotein-enzyme-linked immunosorbent assay; 1,7-facher Anstieg, Geometric Mean Titer [GMT] von 479 im Vergleich zu 288 gpELISA Einheiten/ml, $p < 0,001$). Die T-Zell-Aktivität wurde mit dem IFN- γ -ELISPOT gemessen (VZV-interferon-gamma enzyme-linked immunosorbent assay; 2,2-facher Anstieg, Geometric Mean Count [GMC] von 70 vs. 32 spotbildende Zellen pro Million peripherer Monozyten [SFC/10⁶PBMCs], $p < 0,001$). Die Untersuchung 4 Wochen nach der Impfung ergab, dass die Immunogenität der jetzigen kühl-schrankstabilen Formulierung vergleichbar war mit der Immunogenität der früheren tiefgekühlten Formulierung von ZOSTAVAX.

In der gemeinsamen Auswertung zweier klinischer Studien wurden die Immunantworten 4 Wochen nach der Verabreichung von ZOSTAVAX untersucht. Bei Probanden von 50 bis 59 Jahren ($N = 389$) und bei Probanden ≥ 60 Jahre ($N = 731$) waren die Immunantworten generell ähnlich (GMT von 668 im Vergleich zu 614 gpELISA Einheiten/ml). Die Immunantwort nach Impfung, gemessen mittels gpELISA, stieg bei den Probanden von 50 bis 59 Jahren um das 2,6-Fache (95 % KI: [2,4 bis 2,9]) (geometrisches Mittel) und bei den Probanden ≥ 60 Jahre um das 2,3-Fache (95 % KI: [2,1 bis 2,4]) an.

Immunogenität nach gleichzeitiger Verabreichung von Grippe-Impfstoff

In einer kontrollierten Doppelblindstudie erhielten 762 Erwachsene ab 50 Jahren eine Dosis ZOSTAVAX, entweder gleichzeitig ($N = 382$) oder nicht gleichzeitig mit einem inaktivierten Influenza-Spaltimpfstoff ($N = 380$). Die Antikörperantworten, gemessen 4 Wochen nach der Impfung, waren für beide Impfstoffe vergleichbar, unabhängig davon, ob die Impfstoffe gleichzeitig verabreicht worden waren oder nicht.

In einer doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie erhielten 473 Erwachsene ab 60 Jahren randomisiert eine Dosis ZOSTAVAX, entweder gleichzeitig ($N = 237$): oder nicht gleichzeitig mit einem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff ($N = 236$). Die Antikörperkonzentration nach gleichzeitiger Verabreichung, gemessen 4 Wochen nach der Impfung, entsprach nicht der Antikörperkonzentration nach nicht gleichzeitiger Verabreichung (GMTs von 338 im Vergleich zu 484 gpELISA Einheiten/ml; GMT-Quotient = 0,70 (95 % KI: [0,61;

0,80])). Die Antikörperkonzentration, gemessen 4 Wochen nach der Impfung, stieg um das 1,9-Fache nach gleichzeitiger Verabreichung (95 % KI: [1,7; 2,1]); sie entsprach somit dem vordefinierten Akzeptanzkriterium und im Vergleich um das 3,1-Fache nach nicht gleichzeitiger Verabreichung (95 % KI: [2,8; 3,5]). Die GMTs für die Antigene des 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffs waren in beiden Gruppen ähnlich. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Sicherheitsprofilen nach gleichzeitiger und nach nicht gleichzeitiger Verabreichung von ZOSTAVAX und dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff. Allerdings traten Kopfschmerzen und durch den Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff bedingtes Erythem und Schwellung an der Injektionsstelle nach gleichzeitiger Verabreichung häufiger auf.

Immunogenität bei Personen mit Herpes zoster in der Anamnese

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studie zur Immunogenität und Sicherheit von ZOSTAVAX (siehe Abschnitt 4.8) wurde ZOSTAVAX 100 Probanden ab 50 Jahren mit Herpes zoster in der Anamnese verabreicht. ZOSTAVAX induzierte im Vergleich zu Placebo eine signifikant höhere VZV-spezifische Immunantwort, gemessen durch gpELISA 4 Wochen nach der Impfung (2,1-fache Differenz (95 % KI: [1,5 bis 2,9]), $p < 0,001$), mit GMTs von 812 gpELISA Einheiten/ml in der ZOSTAVAX-Gruppe und 393 gpELISA Einheiten/ml in der Placebogruppe. Die VZV-Antikörperantworten waren bei Probanden von 50 bis 59 Jahren ähnlich wie bei Probanden ≥ 60 Jahre.

Wiederimpfung

Ob und wann eine Wiederimpfung mit ZOSTAVAX erforderlich ist, ist derzeit noch nicht bekannt.

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie erhielten 98 Erwachsene ab einem Alter von 60 Jahren 42 Tage nach der ersten Dosis eine zweite Dosis ZOSTAVAX; der Impfstoff wurde generell gut vertragen. Nach Gabe der zweiten Dosis ZOSTAVAX war die Häufigkeit der impfstoffbezogenen Nebenwirkungen generell ähnlich wie nach Gabe der ersten Dosis.

Patienten mit Immundefizienz

Patienten mit Immundefizienz wurden in die Studien nicht eingeschlossen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Untersuchung von pharmakokinetischen Eigenschaften ist für Impfstoffe nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Herkömmliche präklinische Studien wurden nicht durchgeführt, da keine präklinischen Effekte zu erwarten sind, die über die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation beschriebenen Daten hinausgehen und die im Hinblick auf die klinische Sicherheit relevant sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

- Saccharose
- Hydrolysierte Gelatine
- Natriumchlorid
- Kaliumdihydrogenphosphat
- Kaliumchlorid
- Natriumglutamat
- Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat
- Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
- Harnstoff

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach Rekonstitution sollte der Impfstoff umgehend angewendet werden. Bei Lagerung zwischen 20 °C und 25 °C ist die Stabilität des Impfstoffs bis zu 30 Minuten belegt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Impfstoff vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Impfstoffs siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einem Fläschchen (Glasart I) mit einem Stopfen (Butyl-Gummi) und Flip-off-Verschluss (Aluminium) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Gummi) und Verschlusskappe (Chlorobutyl-Naturkautschuk) mit einer oder zwei beige packten Kanülen in Packungsgrößen zu 1 × 1, 10 × 1 und 20 × 1 Impfdosis.

Pulver in einem Fläschchen (Glasart I) mit einem Stopfen (Butyl-Gummi) und Flip-off-Verschluss (Aluminium) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Gummi) und Verschlusskappe (Chlorobutyl-Naturkautschuk), ohne Kanüle, in Packungsgrößen zu 1 × 1, 10 × 1 und 20 × 1 Impfdosis.

Pulver in einem Fläschchen (Glasart I) mit einem Stopfen (Butyl-Gummi) und einem Flip-off-Verschluss (Aluminium) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Gummi) und Nadelschutz (Naturkautschuk) in Packungsgrößen zu 1 × 1 und 10 × 1 Impfdosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kontakt mit Desinfektionsmitteln vermeiden.

Zur Rekonstitution des Impfstoffs darf nur das beige packte Lösungsmittel verwendet werden. Nach der Rekonstitution ist ZOSTAVAX eine leicht trübe bis durchscheinende cremefarbene bis blassgelbe Flüssigkeit.

Für jede zu impfende Person ist unbedingt eine separate sterile Spritze und Kanüle zu verwenden, um die Übertragung von Krankheitserregern von einem Geimpften auf den anderen zu verhindern.

Anleitung zur Rekonstitution

Der gesamte Inhalt der Spritze mit Lösungsmittel wird in das Fläschchen mit dem Pulver injiziert. Das Fläschchen wird vorsichtig geschwenkt, um den Inhalt gründlich zu mischen. Die gesamte Menge des rekonstituierten Impfstoffs wird dann aus dem Fläschchen in die Injektionsspritze aufgezogen. Wird das Lösungsmittel in einer Fertigspritze ohne montierte Kanüle geliefert, können der Packung eine oder zwei Kanülen beige packt sein. Die Kanüle wird mit einer Viertelumdrehung (90 °) fest auf die Spitze der Fertigspritze aufgesetzt.

ES WIRD EMPFOHLEN, DEN IMPFSTOFF UNMITTELBAR NACH DER REKONSTITUTION ANZUWENDEN, UM EINEN WIRKSAMKEITSVERLUST ZU VERMEIDEN. WIRD DER REKONSTITUIERTE IMPFSTOFF NICHT INNERHALB VON 30 MINUTEN VERABREICHT, MUSS ER VERWORFEN WERDEN.

Der rekonstituierte Impfstoff darf nicht verwendet werden, wenn er Partikel enthält oder das Aussehen des Impfstoffs von dem oben beschriebenen abweicht.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur MSD, SNC
8, rue Jonas Salk
F - 69007 Lyon
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

- EU/1/06/341/003
- EU/1/06/341/004
- EU/1/06/341/005
- EU/1/06/341/006
- EU/1/06/341/007
- EU/1/06/341/008
- EU/1/06/341/009
- EU/1/06/341/010
- EU/1/06/341/011
- EU/1/06/341/012
- EU/1/06/341/013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2009

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin