

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VARIVAX®

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Varizellen-Lebendimpfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) des rekonstituierten Impfstoffs enthält:

Varicella-Virus*, Stamm Oka/Merck (lebend, attenuiert) mind. 1.350 PBE**

* Gezüchtet in humanen diploiden Zellen (MRC-5)

** Plaquebildende Einheiten

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

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 Impfung gegen Varizellen ab 12 Monaten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

VARIVAX kann unter besonderen Umständen, z. B. um nationalen Impfpfehlungen zu entsprechen oder in Ausbruchssituationen, Säuglingen ab einem Alter von 9 Monaten verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1).

VARIVAX kann auch an empfängliche Personen im Rahmen der post-expositionellen Varizellen-Prophylaxe verabreicht werden. Eine Impfung innerhalb von 3 Tagen nach Exposition kann den Ausbruch einer klinisch manifesten Infektion verhindern oder ihren Verlauf abmildern. Darüber hinaus stehen in begrenztem Umfang Daten zur Verfügung, die belegen, dass auch eine Impfung bis zu 5 Tagen nach Exposition den Verlauf der Infektion abmildern kann (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

VARIVAX sollte gemäß den offiziellen Impfpfehlungen angewendet werden.

Kinder unter 9 Monaten

VARIVAX sollte Kindern unter 9 Monaten nicht verabreicht werden.

Kinder ab 9 Monaten

Kinder erhalten 2 Dosen VARIVAX, um einen optimalen Schutz vor Varizellen zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.1).

- Kinder von 9 bis 12 Monaten
Falls die Erstimpfung im Alter zwischen 9 und 12 Monaten erfolgt, ist eine zweite Dosis erforderlich und sollte mit einem Abstand von mindestens 3 Monaten verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

- Kinder von 12 Monaten bis 12 Jahre
Bei Kindern im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahre sollte zwischen der ersten und zweiten Dosis VARIVAX ein Mindestabstand von einem Monat eingehalten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Hinweis: Offizielle Impfpfehlungen können hinsichtlich der Zahl der erforderlichen Impfdosen von Varizellen-Impfstoffen (zwei Dosen oder eine Dosis) und hinsichtlich des zeitlichen Abstands zwischen den Impfdosen in verschiedenen Ländern voneinander abweichen.

Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre mit asymptomatischer HIV-Infektion (CDC-Klasse 1) und einem altersspezifischen CD4+-T-Lymphozyten-Anteil von $\geq 25\%$ sollten zwei Dosen im Abstand von 12 Wochen erhalten.

- Personen ab 13 Jahren
Personen ab 13 Jahren erhalten zwei Dosen im Abstand von 4 bis 8 Wochen. Wenn die Verabreichung der ersten Dosis länger als 8 Wochen zurückliegt, sollte die zweite Dosis baldmöglichst gegeben werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es sind Daten vorhanden, die eine protektive Wirksamkeit bis zu 9 Jahren nach der Impfung belegen (siehe Abschnitt 5.1). Über die Notwendigkeit von Auffrischimpfungen kann jedoch bislang noch keine Aussage getroffen werden.

Soll VARIVAX an seronegative Patienten vor einer immunsuppressiven Therapie verabreicht werden, z. B. vor geplanter Organtransplantation oder in der Remissionsphase einer malignen Erkrankung, ist der Zeitpunkt der Impfung sorgfältig zu wählen. Das Zeitintervall nach der zweiten Impfdosis bis zum Eintreten der größtmöglichen Schutzwirkung muss berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Es liegen keine Daten zur protektiven Wirksamkeit oder Immunantwort nach Verabreichung von VARIVAX an seronegative Personen nach dem 65. Lebensjahr vor.

Art der Anwendung

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

Bei jüngeren Kindern wird der Impfstoff vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels und bei älteren Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen in den Bereich des Deltamuskels (an der Außenseite des Oberarmes) verabreicht. Patienten mit Thrombozytopenie oder Gerinnungsstörungen wird der Impfstoff subkutan verabreicht.

NICHT INTRAVASAL VERABREICHEN.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Impfstoffs siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen jegliche Varizellen-Impfstoffe, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Neomycin (das als Rückstand aus der Herstellung in Spuren enthalten sein kann; siehe Abschnitte 2. und 4.4)

- Pathologische Blutbildveränderungen, Leukämie, Lymphome jeglicher Art oder andere Malignome mit Auswirkung auf das hämatopoetische oder lymphatische System
- Behandlung mit Immunsuppressiva (einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden) (siehe Abschnitt 4.8)
- 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 12–35 Monate), $< 15\%$ (bei Kindern im Alter 36–59 Monate) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- Personen mit kongenitaler oder erblicher Immunschwäche in der Familienanamnese, es sei denn, die zu impfende Person hat ein nachgewiesenermaßen intaktes Immunsystem
- Aktive, unbehandelte Tuberkulose
- Erkrankungen mit Fieber $> 38,5^\circ\text{C}$; subfebrile Temperaturen ($\leq 38,5^\circ\text{C}$) sind jedoch keine Gegenanzeige
- 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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall von seltenen anaphylaktischen Reaktionen nach Verabreichung des Impfstoffs geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmaßnahmen bereitstehen.

Wie bei anderen Impfstoffen kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen nicht nur gegen den Wirkstoff, sondern auch gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Neomycin kommen (das als herstellungsbedingter Rückstand in Spuren vorkommen kann, siehe Abschnitte 2. und 4.3).

Wie andere Impfstoffe schützt VARIVAX nicht alle geimpften Personen vollständig vor einer natürlichen Infektion mit Windpocken. In klinischen Studien wurde nur die Wirksamkeit 6 Wochen nach einer Einzeldosis bei Personen bis zu 12 Jahren bzw. 6 Wochen nach der zweiten Dosis bei Personen ab 13 Jahren untersucht (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 sollten über einen Zeitraum von 6 Wochen keine salicylathaltigen Präparate eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Übertragung

In seltenen Fällen kann die Übertragung des Varizellen-Impfvirus (Stamm Oka/Merck) zwischen Impfstoff-Empfängern (die einen Varizellen-ähnlichen Ausschlag entwickeln oder nicht) und Kontaktpersonen (einschließlich gesunder, aber auch Hochrisiko-Personen) auftreten, die für Varizellen anfällig sind, was zu einer Varizelleninfektion einschließlich einer disseminierten Krankheit führt (siehe Abschnitt 4.8).

Aus diesem Grund sollten geimpfte Personen möglichst bis zu 6 Wochen nach der Impfung einen engen Kontakt mit empfänglichen Hochrisiko-Personen vermeiden.

Wenn ein Kontakt mit Hochrisiko-Personen nicht vermieden werden kann, sollte vor Verabreichung des Impfstoffs das potenzielle Risiko einer Übertragung des Impfvirus gegen das Risiko der Ansteckung mit dem Varicella-Wildtyp bzw. dessen Übertragung abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Zu den empfänglichen Hochrisiko-Personen gehören:

- Immunsupprimierte Personen (siehe Abschnitt 4.3)
- Schwangere ohne dokumentierte Varizellen-Anamnese oder ohne Laborbefunde, die eine frühere Infektion belegen
- Neugeborene von Müttern ohne dokumentierte Varizellen-Anamnese oder ohne Laborbefunde, die eine frühere Infektion belegen

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Kalium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

VARIVAX darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in der gleichen Spritze gemischt werden. Andere injizierbare Impfstoffe oder Arzneimittel müssen in einer separaten Spritze und an unterschiedlichen Körperstellen verabreicht werden.

Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfstoffen

VARIVAX wurde Kleinkindern gleichzeitig an unterschiedlichen Körperstellen mit einem Masern-Mumps-Röteln-Kombinationsimpfstoff, *Haemophilus influenzae*-Typ-b-Kon-

jugatimpfstoff, Hepatitis-B-Impfstoff, Diphtherie-, Tetanus-, Ganzkeim-Pertussis-Impfstoff und oralem Polio-Impfstoff verabreicht. Es gab keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede in der Immunantwort auf die einzelnen Antigene, wenn sie gleichzeitig mit VARIVAX verabreicht wurden. Wird Varizellen-Lebendimpfstoff (Stamm Oka/Merck) nicht gleichzeitig mit Masern-Mumps-Röteln-Lebendimpfstoff verabreicht, sollte zwischen der Verabreichung der beiden Lebendimpfstoffe ein Abstand von einem Monat liegen.

Die gleichzeitige Verabreichung von VARIVAX mit Vier-, Fünf- oder Sechsfachimpfstoffen, die Diphtherie-, Tetanus- und azelluläre Pertussis(DTaP)-Impfstoffkomponenten enthalten, wurde nicht untersucht.

Nach Blut- oder Plasmatransfusionen oder nach Verabreichung von Immunglobulin vom Menschen bzw. Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZlg) soll die Impfung um mindestens 5 Monate verschoben werden.

Die Verabreichung von Blutprodukten mit Varicella-Zoster-Virus-Antikörpern, einschließlich VZlg oder anderer Immunglobulin-Präparate, innerhalb 1 Monats nach Impfung mit VARIVAX kann die Immunantwort abschwächen und somit die protektive Wirksamkeit verringern. Die Verabreichung derartiger Produkte sollte daher nach der Impfung mit VARIVAX einen Monat lang vermieden werden, es sei denn, die Verabreichung ist unbedingt erforderlich.

Nach Impfung mit VARIVAX sollten über einen Zeitraum von 6 Wochen keine salicylathaltigen Präparate angewendet werden, da nach der Anwendung von salicylathaltigen Präparaten während einer Infektion mit Varicella-Wildtyp-Virus über das Auftreten des Reye-Syndroms berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Mit VARIVAX wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es wurde nicht untersucht, ob VARIVAX die Fertilität beeinträchtigt.

Schwangerschaft

Schwangere Frauen dürfen nicht mit VARIVAX geimpft werden.

Studien mit VARIVAX bei Schwangeren wurden nicht durchgeführt.

Bisher wurden jedoch keine Schädigungen des Fetus nach Verabreichung von VARIVAX an schwangere Frauen beschrieben. Es ist daher nicht bekannt, ob VARIVAX schädliche Auswirkungen auf den Fetus hat oder die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt.

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

Wegen des theoretischen Risikos einer Übertragung des Impfvirus von der Mutter auf den Säugling wird die Verabreichung von VARIVAX an stillende Mütter nicht allgemein empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4). Ob

stillende Mütter, die nie an Windpocken erkrankt waren oder nachweislich seronegativ auf Varizellen sind, nach Exposition geimpft werden sollen, ist in jedem Einzelfall individuell zu beurteilen.

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

a. Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

In klinischen Studien wurde Varizellen-Lebendimpfstoff (Stamm Oka/Merck) sowohl in der tiefgefrorenen als auch in der kühl-schrankstabilen Formulierung an ca. 17.000 gesunde Probanden ab 12 Monaten verabreicht und diese nach jeder Dosis bis zu 42 Tage lang beobachtet. Bei seropositiven Personen besteht kein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen nach Verabreichung von VARIVAX. Die Verträglichkeit des kühl-schrankstabilen Varizellen-Lebendimpfstoffs (Stamm Oka/Merck) war derjenigen früherer Formulierungen vergleichbar.

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 956 gesunden Personen von 12 Monaten bis 14 Jahre, von denen 914 nachweislich seronegativ gegen Varizellen waren, waren bei den Geimpften signifikant häufiger als in der Placebogruppe lediglich Schmerzen (26,7 % im Vergleich zu 18,1 %), Rötung an der Injektionsstelle (5,7 % im Vergleich zu 2,4 %) sowie ein generalisierter varizellenartiger Hautausschlag (2,2 % im Vergleich zu 0,2 %) zu beobachten.

In einer klinischen Studie wurden 752 Kinder entweder intramuskulär oder subkutan mit VARIVAX geimpft. Das Nebenwirkungsprofil war bei beiden Anwendungsarten vergleichbar. Allerdings traten Reaktionen an der Injektionsstelle in der i.m.-Gruppe (20,9 %) weniger häufig auf als in der s.c.-Gruppe (34,3 %).

Die Kurzzeitverträglichkeit des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Stamm Oka/Merck) wurde in einer Post-Marketing-Studie bei etwa 86.000 geimpften Kindern von 12 Monaten bis 12 Jahre und 3.600 Personen ab 13 Jahren über einen Zeitraum von 30 bzw. 60 Tagen nach Impfstoff-Gabe überprüft. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit der Impfung berichtet.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Klinische Studien

In klinischen Studien mit Kausalitätsbewertung an insgesamt 5.185 Probanden wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung berichtet.

Die Nebenwirkungen wurden entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt; dabei wurden die nachstehenden Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Gesunde Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre (1 Impfdosis)

Siehe nebenstehende Tabelle

Gesunde Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre (es wurden 2 Dosen im Abstand von mindestens 3 Monaten verabreicht)

Über folgende schwere unerwünschte Ereignisse wurde in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung mit einem Varizellen-Lebendimpfstoff (Stamm Oka/Merck) von Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre berichtet: Durchfall, Fieberkrämpfe, Fieber, postinfektiöse Arthritis, Erbrechen.

Systemische Reaktionen traten im Allgemeinen nach einer zweiten Dosis VARIVAX ebenso häufig oder weniger häufig auf als nach der ersten Dosis. Reaktionen an der Injektionsstelle (vor allem Erythem und Schwellung) waren nach einer zweiten Dosis häufiger (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. der Beschreibung der Studie).

Gesunde Personen ab 13 Jahren (die Mehrzahl erhielt 2 Dosen im Abstand von 4 bis 8 Wochen)

Bei Geimpften ab 13 Jahren wurde mit Ausnahme der schweren unerwünschten Ereignisse keine Kausalitätsbewertung durchgeführt. In klinischen Studien (1.648 Geimpfte) kam es jedoch in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung zu folgenden unerwünschten Ereignissen:

Siehe Tabelle auf Seite 4

Post-Marketing-Beobachtung

Im Rahmen der weltweiten Post-Marketing-Beobachtung wurden die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen in zeitlichem Zusammenhang mit der VARIVAX Impfung spontan berichtet.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Im Allgemeinen waren postvazinale Hautausschläge, aus denen der Virusstamm Oka/Merck isoliert werden konnte, von leichter Form (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 insgesamt 9.543 geimpften Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre in einem Nachuntersuchungszeitraum von 84.414 Personen-Jahren berichtet. Daraus ergibt sich eine Häufigkeit von mindestens 14 Fällen pro 100.000 Personen-Jahre, verglichen mit 77 Fällen pro 100.000 Personen-Jahre nach Varicella-Wildtyp-Infektion. Bei 1.652 geimpften Personen ab 13 Jahren wurden 2 Fälle von Herpes zoster berichtet. Alle 14 Fälle verliefen mild und ohne Folgeerscheinungen.

In einer anderen klinischen Studie bei Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre wurden in der Gruppe, die eine Dosis des Impfstoffs erhalten hatte, zwei Fälle von Herpes zoster berichtet; in der Gruppe, die zwei Dosen erhalten hatte, wurde kein Fall von Herpes zoster berichtet. Die Geimpften

Gesunde Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre (1 Impfdosis)

Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Lymphadenopathie, Lymphadenitis, Thrombozytopenie	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen, Schläfrigkeit	Gelegentlich
Apathie, Unruhe, Hypersomnie, unsicherer Gang, Fieberkrämpfe, Tremor	Selten
Augenerkrankungen	
Konjunktivitis	Gelegentlich
akute Konjunktivitis, vermehrter Tränenfluss, Lidödem, Irritationen	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Ohrschmerzen	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten, Obstruktion der Nasen- und Atemwege, Rhinorrhö	Gelegentlich
Sinusitis, Niesen, Lungenstauung, Rhinitis, pfeifendes Atemgeräusch, Bronchitis, Infektionen der Atemwege, Pneumonie	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Appetitlosigkeit	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektionen der oberen Atemwege	Häufig
Gastroenteritis, Otitis, Otitis media, Pharyngitis, Varizellen, virales Exanthem, Virusinfektion	Gelegentlich
Infektion, grippeähnliche Erkrankung	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Durchfall, Erbrechen	Gelegentlich
Bauchschmerzen, Übelkeit, Hämatochezie (Blutstühle), Ulzera in der Mundhöhle	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, generalisierter varizellenartiger Ausschlag (im Mittel 5 Effloreszenzen)	Häufig
Kontaktdermatitis, Erythem, Pruritus, Urtikaria	Gelegentlich
Gesichtsröte, Bläschen, atopische Dermatitis, Quaddeln, Quetschung, Dermatitis, Arzneimittellexanthem, Hautinfektion	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Muskelschmerzen, Steifheit	Selten
Gefäßerkrankungen	
Extravasation	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	
Fieber	Sehr häufig
Rötung, Ausschlag, Schmerz/schmerzhaftige Spannung/Schmerzhaftigkeit, Schwellung und varizellenartiger Ausschlag (im Mittel 2 Effloreszenzen an der Injektionsstelle)	Häufig
Asthenie/Müdigkeit, Ekchymose, Hämatom, Verhärtung und Ausschlag an der Injektionsstelle, Unwohlsein	Gelegentlich
Ekzem an der Injektionsstelle, Knoten, Erwärmung, Quaddeln, Verfärbung, Entzündung, Steifheit, Ödem/Schwellung, Wärmegefühl, Überwärmung	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	
Reizbarkeit	Häufig
Weinen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen	Gelegentlich

wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren nach der Impfung beobachtet.

Die aktive Beobachtung von Kindern über einen Zeitraum von mehr als 14 Jahren, die mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck)

geimpft wurden, zeigte im Vergleich zu Kindern mit vorhergehender Varizellen-Wildtyp-Erkrankung vor Verfügbarkeit eines Varizellen-Impfstoffs keinen Anstieg der Häufigkeit von Herpes-zoster-Erkrankungen. Jedoch ist derzeit nicht bekannt, ob die

Gesunde Personen ab 13 Jahren (die Mehrzahl erhielt 2 Dosen im Abstand von 4 bis 8 Wochen)

Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
generalisierter varizellenartiger Ausschlag (im Mittel 5 Effloreszenzen)	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	
Fieber $\geq 37,7^\circ\text{C}$ (orale Messung), Erythem, Schmerzhaftigkeit und Schwellung an der Injektionsstelle	Sehr häufig
Ausschlag an der Injektionsstelle, Pruritus, varizellenartiger Ausschlag (im Mittel 2 Effloreszenzen an der Injektionsstelle)	Häufig
Ekchymose, Hämatom, Verhärtung, Taubheit und Erwärmung an der Injektionsstelle	Gelegentlich
Hyperpigmentierung, Steifheit	Selten

Post-Marketing-Beobachtung

Nebenwirkungen*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Aplastische Anämie, Thrombozytopenie (einschließlich ITP), Lymphadenopathie
Erkrankungen des Nervensystems
Apoplexie, Krämpfe mit und ohne Fieber; Guillain-Barré-Syndrom, transverse Myelitis, Bell'sche Lähmung; Ataxie*, Schwindel/Benommenheit, Parästhesie, Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Pneumonitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema exsudativum multiforme, Schoenlein-Henoch-Purpura; sekundäre bakterielle Infektionen der Haut und der Weichteile, einschließlich Zellulitis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Enzephalitis [†] , Pharyngitis, Pneumonie*, Varizellen (Impfstamm), Herpes zoster [†] , aseptische Meningitis [†]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle
Reizbarkeit
Erkrankungen des Immunsystems
Anaphylaxie (einschließlich anaphylaktischer Schock), angioneurotisches Ödem, Gesichtsödem und periphere Ödeme, Anaphylaxie bei Personen mit oder ohne Allergie in der Anamnese
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Übelkeit, Erbrechen

+ Da diese Angaben auf Spontanberichten aus einer Bevölkerungsgruppe unbekannter Größe basieren, ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder einen Kausalzusammenhang mit der Impfung festzustellen. Dementsprechend wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als „nicht bekannt“ eingestuft.

* Diese ausgewiesenen unerwünschten Ereignisse, die nach Verabreichung des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Stamm Oka/Merck) berichtet wurden, treten auch nach einer Infektion mit Varicella-Wildtyp auf. Es finden sich weder in Post-Marketing-Studien noch in Post-Marketing-Erfahrungsberichten (siehe Abschnitt 5.1) Hinweise darauf, dass diese unerwünschten Ereignisse nach Impfung häufiger auftreten als bei Erkrankung durch den Varicella-Wildtyp.

† siehe Abschnitt c.

Impfung mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Stamm Oka/Merck) einen Langzeiteffekt im Hinblick auf das Auftreten von Herpes zoster hat (siehe Abschnitt 5.1).

Mit Varizellen in Zusammenhang stehende Komplikationen

Es wurde bei immunsupprimierten und immunkompetenten Personen über Komplikationen mit Varizellen (Impfstamm), einschließlich Herpes zoster und disseminierte Erkrankungen wie aseptische Meningitis und Enzephalitis, berichtet.

Übertragung

Vereinzelte Fallberichte aus der Post-Marketing-Beobachtung lassen vermuten, dass das Impfvirus in seltenen Fällen von Geimpften (mit oder ohne varizellenartigen Ausschlag) auf Kontaktpersonen übertragen werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Verabreichung von Varizellen-Lebendimpfstoff (Stamm Oka/Merck) mit anderen pädiatrischen Impfstoffen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Varizellen-Lebendimpfstoff (Stamm Oka/Merck) mit Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff (M-M-

R-II) an Kleinkinder von 12 bis 23 Monaten wurde bei 26 bis 40% der Geimpften Fieber berichtet ($\geq 38,9^\circ\text{C}$, oral gemessen, im Zeitraum 0 bis 42 Tage nach der Impfung). (Siehe auch Abschnitt 4.5)

d. Weitere spezielle Personengruppen

Immunsupprimierte Personen (siehe Abschnitt 4.3)

Nach der Markteinführung von VARIVAX wurde bei immunsupprimierten Personen über nekrotisierende Retinitis berichtet.

Ältere Personen

Während der klinischen Prüfungen wurden keine Unterschiede in der Verträglichkeit des Impfstoffs bei älteren Menschen (ab 65 Jahren) im Vergleich zu jüngeren Personen aufgezeigt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59 63225 Langen Tel.: +49 6103 77 0 Fax: +49 6103 77 1234 Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über eine versehentliche Verabreichung von mehr als der empfohlenen Dosis des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Stamm Oka/Merck) wurde berichtet (eine höhere Dosis als empfohlen, mehr als eine Dosis, ein zu kurzer Abstand zwischen den einzelnen Impfdosen). Dabei wurden folgende Ereignisse berichtet: Rötung an der Injektionsstelle, Schmerzhaftigkeit, Entzündung; Reizbarkeit; gastrointestinale Beschwerden (z. B. Hämatemesis, Miserere, Gastroenteritis mit Erbrechen und Durchfall); Husten und Virusinfektion. In keinem dieser Fälle kam es zu Spätfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virale Impfstoffe – Varicella-Viren

ATC-Code: J07BK01

Beurteilung der klinischen Wirksamkeit Wirksamkeit bei Kindern unter 12 Monaten

Die klinische Wirksamkeit wurde nicht untersucht, wenn die erste Dosis unter 12 Monaten verabreicht wurde.

Ein-Dosen-Impfschema bei gesunden Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre

In kombinierten klinischen Studien mit früheren Formulierungen des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Stamm Oka/Merck) in Dosen von ca. 1.000 bis 17.000 plaquebildenden Einheiten (PBE) war die Mehrheit der Geimpf-

ten nach einer Exposition mit Varicella-Wildtyp-Virus entweder vollständig gegen Windpocken geschützt oder erkrankte an einer leichteren Form.

Die protektive Wirksamkeit des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Stamm Oka/Merck), beginnend ab Tag 42 nach der Impfung, wurde auf drei verschiedene Arten ermittelt:

- 1) in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie über zwei Jahre (N = 956; Effektivität 95 bis 100 %; 17.430 PBE)
- 2) durch die Bewertung des Schutzes vor Krankheit nach Exposition innerhalb des Haushalts in einem Beobachtungszeitraum von 7 bis 9 Jahren (N = 259; Effektivität 81 bis 88 %; 1.000 bis 9.000 PBE)
- 3) durch einen Vergleich der Windpockenhäufigkeit von Geimpften über einen Zeitraum von 7 bis 9 Jahren mit historischen Kontrollen von 1972 bis 1978 (N = 5.404; Effektivität 83 bis 94 %; 1.000 bis 9.000 PBE)

Bei 9.202 geimpften Personen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahre, die eine Dosis Varizellen-Lebendimpfstoff (Stamm Oka/Merck) erhalten hatten, wurde in einem Zeitraum von 13 Jahren in 1.149 Fällen eine Infektion beobachtet, die mehr als 6 Wochen postvakzinal auftrat. Von diesen 1.149 Fällen wurden 20 (1,7 %) als schwer eingestuft (Zahl der Effloreszenzen \geq 300, Körpertemperatur \geq 37,8 °C, orale Messung). Verglichen mit dem Anteil von 36 % schwerer Fälle nach Infektion mit Varicella-Wildtyp-Virus bei den ungeimpften historischen Kontrollen entspricht dies einem relativen Rückgang des Anteils schwerer Fälle von 95 %.

Untersuchungen zur postexpositionellen Varizellen-Prophylaxe durch Impfung innerhalb von 3 Tagen nach Exposition wurden anhand von zwei kleinen kontrollierten Studien durchgeführt. In der ersten Studie wurde nachgewiesen, dass keines der 17 Kinder nach Exposition innerhalb des Haushalts an Varizellen erkrankte, während 19 von 19 ungeimpften Kontaktpersonen erkrankten. In einer zweiten placebokontrollierten Studie zur postexpositionellen Varizellen-Prophylaxe erkrankte 1 von 10 geimpften Kindern an Varizellen, im Vergleich zu 12 von 13 Kindern in der Placebogruppe. In einer unkontrollierten Studie unter Krankenhaus-Bedingungen erhielten 148 Patienten, von denen 35 immundefizient waren, eine Dosis Varizellen-Impfstoff innerhalb von 3 Tagen nach Exposition, und keiner der Geimpften erkrankte an Windpocken.

Publizierte Daten darüber, ob eine postexpositionelle Impfung auch nach 4 bis 5 Tagen noch vor Varizellen schützt, sind nur in begrenztem Umfang verfügbar. Es wurde eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 26 empfänglichen Geschwistern von Kindern, die an Varizellen erkrankt waren, durchgeführt. Von 13 der geimpften Kinder erkrankten 4 (30,8 %) an Windpocken; von diesen waren 3 Kinder am Tag 4 bzw. 5 nach Exposition geimpft worden. Der Krankheitsverlauf war jedoch leicht (1, 2 und 50 Effloreszenzen). Im Gegensatz dazu entwickelten 12 von 13 Kindern (92,3 %) in der Placebogruppe typische Windpocken (60

bis 600 Effloreszenzen). Demnach könnte auch eine Impfung 4 bis 5 Tage nach Exposition den Verlauf von Varizellen-Sekundärfällen abmildern.

Zwei-Dosen-Impfschema bei gesunden Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre

In einer klinischen Studie wurde die Wirksamkeit nach Verabreichung von 1 Dosis (N = 1.114) oder 2 Dosen im Abstand von 3 Monaten (N = 1.102) verglichen. Die geschätzte Wirksamkeit gegen Varizellen-Erkrankungen jeglichen Schweregrades betrug im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren 94 % nach 1 Dosis und 98 % nach 2 Dosen ($p < 0,001$). Die kumulierte Häufigkeit von Varizellen-Erkrankungen im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren lag bei 7,5 % nach 1 Dosis und bei 2,2 % nach 2 Dosen. Die Mehrzahl der gemeldeten Varizellen-Erkrankungen zeigte sowohl nach 1 als auch nach 2 Dosen einen leichten Verlauf.

Zwei-Dosen-Impfschema bei gesunden Personen ab 13 Jahren

Die protektive Wirksamkeit wurde bei Personen ab 13 Jahren, die zwei Dosen im Abstand von 4 oder 8 Wochen erhalten hatten und die innerhalb ihres Haushalts varizellen-exponiert waren, über einen Zeitraum von 6 bis 7 Jahren nach Impfung ermittelt. Die klinische Effektivität lag zwischen ca. 80 % und 100 %.

Immunogenität des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Stamm Oka/Merck)

Ein-Dosen-Impfschema bei gesunden Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre
In klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Immunogenität der kühl-schrankstabilen Formulierung des Impfstoffs vergleichbar ist mit der Immunogenität früherer Formulierungen.

Ein Antikörpertiter \geq 5 gpELISA-Einheiten/ml (gpELISA ist ein hochempfindlicher, nicht kommerziell erhältlicher Test) 6 Wochen nach der Impfung konnte als ungefähres Korrelat für klinische Schutzwirkung belegt werden. Ob ein Antikörpertiter \geq 0,6 gpELISA-Einheiten/ml jedoch mit einem Langzeitschutz korreliert, ist nicht bekannt.

Humorale Immunantwort bei geimpften Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre

Serokonversion (basierend auf einer Nachweisgrenze von generell \geq 0,6 gpELISA-Einheiten/ml) wurde bei 98 % von 9.610 empfänglichen Geimpften im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahre beobachtet, die Impfstoffdosen von 1.000 bis 50.000 PBE erhalten hatten. Bei etwa 83 % der Geimpften wurden Varizellen-Antikörpertiter \geq 5 gpELISA-Einheiten/ml induziert.

Nach Verabreichung der kühl-schrankstabilen Formulierung von VARIVAX (8.000 oder 25.000 PBE/Dosis) an Kleinkinder im Alter von 12 bis 23 Monaten wurden bei 93 % der Geimpften 6 Wochen postvakzinal Varizellen-Antikörpertiter \geq 5 gpELISA-Einheiten/ml induziert.

Humorale Immunantwort bei Personen ab 13 Jahren

In mehreren klinischen Studien mit 934 Personen ab 13 Jahren, die mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Stamm Oka/Merck) in Dosierungen von ca. 900 bis 17.000 PBE

geimpft worden waren, lag die Serokonversionsrate (Antikörpertiter \geq 0,6 gpELISA-Einheiten/ml) nach einer Impfdosis zwischen 73 und 100 %; 22 bis 80 % der Geimpften hatten Antikörpertiter \geq 5 gpELISA-Einheiten/ml.

Nach Verabreichung von 2 Dosen des Impfstoffs an 601 Personen in einer Dosierung von ca. 900 bis 9.000 PBE lag die Serokonversionsrate zwischen 97 und 100 %; 76 bis 98 % der Geimpften hatten Antikörpertiter von \geq 5 gpELISA-Einheiten/ml.

Es gibt keine Daten zur Immunantwort nach Verabreichung von VARIVAX an Personen ab 65 Jahren, die seronegativ auf Varicella-Zoster-Virus sind.

Humorale Immunität in Abhängigkeit von der Art der Anwendung

In einer vergleichenden klinischen Studie mit 752 Personen, die entweder intramuskulär oder subkutan mit VARIVAX geimpft worden waren, wurde gezeigt, dass das Immunogenitätsprofil bei beiden Anwendungsarten ähnlich ist.

Zwei-Dosen-Impfschema bei gesunden Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre

In einer Multicenter-Studie erhielten gesunde Kinder von 12 Monaten bis 12 Jahre entweder 1 Dosis VARIVAX oder 2 Dosen im Abstand von 3 Monaten. Die Ergebnisse bzgl. Immunogenität werden in der Tabelle auf Seite 6 zusammengefasst.

Die Ergebnisse dieser und anderer Studien, in denen eine zweite Impfstoffdosis im Abstand von 3 bis 6 Jahren nach der ersten Dosis verabreicht wurde, zeigen eine signifikante Erhöhung der VZV-Antikörpertiter nach der zweiten Dosis. Die VZV-Antikörpertiter nach Verabreichung von 2 Dosen im Abstand von 3 bis 6 Jahren sind vergleichbar mit den VZV-Antikörpertitern nach Verabreichung von 2 Dosen im Abstand von 3 Monaten. Die Serokonversionsraten lagen sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Dosis bei nahezu 100 %. Die Seroprotektionsraten (\geq 5 gpELISA-Einheiten/ml) lagen bei ungefähr 85 % nach der ersten Dosis und 100 % nach der zweiten Dosis; der geometrische Mittelwert der Antikörperkonzentration (GMT-Wert) stieg nach der zweiten Dosis etwa um das 10-Fache (siehe Abschnitt 4.8 bzgl. Sicherheit).

Zwei-Dosen-Impfschema bei gesunden Kindern von 9 bis 12 Monaten zum Zeitpunkt der ersten Impfung

Mit dem Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Kombinationsimpfstoff (Oka/Merck) (MMRV) wurde eine klinische Studie mit 1.620 gesunden Probanden durchgeführt, die zum Zeitpunkt der ersten Impfung 9 bis 12 Monate alt waren. Der Impfstoff wurde in einem Zwei-Dosen-Schema verabreicht, wobei die Impfdosen in einem Abstand von 3 Monaten gegeben wurden.

Das Sicherheitsprofil war nach der ersten und nach der zweiten Dosis im Allgemeinen vergleichbar für alle Altersgruppen.

Die Analyse des Full Analysis Set (geimpfte Personen, unabhängig von deren Antikörpertiter zum Zeitpunkt der ersten Impfung) zeigte, dass Seroprotektionsraten von 100 %

	VARIVAX 1-Dosen-Schema (N = 1.114)	VARIVAX 2-Dosen-Schema (N = 1.102)	
	6 Wochen nach der Impfung	6 Wochen nach der 1. Dosis	6 Wochen nach der 2. Dosis
Serokonversionsrate	98,9 % (882/892)	99,5 % (847/851)	99,9 % (768/769)
%-Anteil mit VZV-Antikörpertitern ≥ 5 gpELISA-Einheiten/ml (Seroprotektionsrate)	84,9 % (757/892)	87,3 % (743/851)	99,5 % (765/769)
Geometrische Mittelwerte (gpELISA-Einheiten/ml)	12,0	12,8	141,5

nach der zweiten Dosis, unabhängig vom Alter der Geimpften bei der ersten Impfung, erzielt wurden.

Die Seroprotektionsraten von Varizellen und die geometrischen Mittelwerte (GMTs) 6 Wochen nach der ersten Dosis und 6 Wochen nach der zweiten Dosis für das Full Analysis Set sind in der unten stehenden Tabelle dargestellt.

Dauer der Immunität

Ein-Dosen-Schema bei Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre

In klinischen Langzeitstudien mit gesunden Personen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahre, die eine Einzeldosis des Impfstoffs erhalten hatten, waren 1 Jahr nach der Impfung bei 99,1 % (3.092/3.120) Varizellen-Antikörper ($\geq 0,6$ gpELISA-Einheiten/ml) nachweisbar, nach 2 Jahren bei 99,4 % (1.382/1.391), nach 3 Jahren bei 98,7 % (1.032/1.046), nach 4 Jahren bei 99,3 % (997/1.004), nach 5 Jahren bei 99,2 % (727/733) und nach 6 Jahren bei 100 % (432/432).

Zwei-Dosen-Schema bei Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre

Bei Personen, die 2 Dosen erhalten hatten, waren während einer Nachbeobachtungszeit von 9 Jahren die GMT-Werte sowie der prozentuale Anteil von Personen mit VZV-Antikörpertitern ≥ 5 gpELISA-Einheiten/ml (Seroprotektionsrate) im ersten Jahr nach der Impfung höher als bei Geimpften, die nur 1 Dosis erhalten hatten, und vergleichbar über den gesamten weiteren Beobachtungszeitraum. Die kumulierte Rate der VZV-Antikörper-Persistenz war bei beiden Impfschemata im Jahr 9 sehr hoch (99,0 % beim 1-Dosen-Schema, 98,8 % beim 2-Dosen-Schema).

Personen ab 13 Jahren

In klinischen Langzeitstudien mit gesunden Personen ab 13 Jahren, die zwei Impfdosen erhalten hatten, konnten 1 Jahr nach

der Impfung bei 97,9 % (568/580) Varizellen-Antikörper ($\geq 0,6$ gpELISA-Einheiten/ml) nachgewiesen werden, nach 2 Jahren bei 97,1 % (34/35), nach 3 Jahren bei 100 % (144/144), nach 4 Jahren bei 97,0 % (98/101), nach 5 Jahren bei 97,5 % (78/80) und nach 6 Jahren bei 100 % (45/45).

Nach Varicella-Wildtyp-Exposition wurde ein rapider Anstieg der Antikörpertiter bei geimpften Personen beobachtet. Dies könnte die in diesen Studien nachgewiesene lange Persistenz von Antikörpern erklären. Die Dauer der Immunität nach Verabreichung des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Stamm Oka/Merck) ohne Varicella-Wildtyp-Exposition ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

Das Vorhandensein eines immunologischen Gedächtnisses konnte durch eine Auffrischimpfung mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Stamm Oka/Merck) 4 bis 6 Jahre nach der ersten Impfung bei 419 Personen nachgewiesen werden, die im Alter von 1 bis 17 Jahren die erste Dosis erhalten hatten. Vor der Auffrischimpfung betrug der geometrische Mittelwert 25,7 gpELISA-Einheiten/ml und dieser stieg auf 143,6 gpELISA-Einheiten/ml etwa 7 bis 10 Tage nach der Auffrischimpfung an.

Wirksamkeit des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Stamm Oka/Merck)

Beobachtungsstudien zur Langzeitwirksamkeit des Varizellen-Impfstoffs

Daten aus zwei US-amerikanischen Beobachtungsstudien zur Wirksamkeit bestätigten, dass eine Varizellen-Impfung bei entsprechendem hoher Impfrate das Risiko, an Varizellen zu erkranken, um ungefähr 90 % senkt. Zudem blieb das Risiko an Varizellen zu erkranken, in der Bevölkerung insgesamt, sowohl bei geimpften als auch nicht geimpften Personen, für mindestens 15 Jahre auf diesem reduzierten Niveau erhalten. Die Daten deuten auch darauf hin, dass eine Varizellen-Impfung das Risiko einer Herpes-

zoster-Erkrankung bei geimpften Personen reduzieren kann.

In der ersten prospektiven Langzeit-Kohortenstudie wurden circa 7.600 Kinder, die 1995 in ihrem zweiten Lebensjahr mit Varizellen-Impfstoff geimpft worden waren, über einen Zeitraum von 14 Jahren aktiv beobachtet, um das Auftreten von Varizellen- und Herpes-zoster-Erkrankungen zu erfassen. Es ist bekannt, dass 38 % der Kinder bis zum Ende der Studie im Jahr 2009 eine zweite Dosis Varizellen-Impfstoff erhalten hatten. Von Bedeutung ist, dass im Jahr 2006 in den USA eine zweite Dosis Varizellen-Impfstoff empfohlen wurde. Während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums war die Varizelleninzidenz bei den Geimpften ungefähr um das 10-Fache geringer als die Inzidenz bei gleichaltrigen Kindern vor Verfügbarkeit eines Varizellen-Impfstoffs (die geschätzte Wirksamkeit des Impfstoffs im Studienzeitraum betrug zwischen 73 % und 90 %). Im Vergleich zur erwarteten Rate von Herpes-zoster-Erkrankungen bei Kindern mit vorhergehender Varizellen-Wildtyp-Erkrankung vor Verfügbarkeit eines Varizellen-Impfstoffs traten in der Gruppe der geimpften Kinder der gleichen Altersgruppe während der Nachbeobachtungszeit weniger Herpes-zoster-Fälle auf (relatives Risiko = 0,61 [95 % KI: 0,43; 0,89]). Varizellen-Durchbruchserkrankungen sowie Herpes-zoster-Erkrankungen verliefen in der Regel mild.

In einer zweiten Langzeitbeobachtungsstudie wurden fünf Querschnittuntersuchungen zur Varizellen-Inzidenz – jede anhand einer Zufallsstichprobe von circa 8.000 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 19 Jahren – über 15 Jahre, von 1995 (vor Verfügbarkeit des Impfstoffs) bis 2009, durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten von 1995 bis 2009 einen allmählichen Rückgang der Varizellen-Raten um insgesamt 90 % bis 95 % (circa 10- bis 20fach) in allen Altersgruppen, sowohl bei den geimpften als auch den nicht geimpften Kindern und Jugendlichen. Außerdem wurde ein Rückgang der Hospitalisierungsraten aufgrund einer Varizellen-Infektion um circa 90 % (circa 10fach) in allen Altersgruppen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Daten zu pharmakokinetischen Eigenschaften sind für Impfstoffe nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Herkömmliche präklinische Studien zur Sicherheit wurden nicht durchgeführt. Außer

	MMRV-Impfstoff Dosis 1 im Alter von 9 Monaten/ Dosis 2 im Alter von 12 Monaten (N = 527)		MMRV-Impfstoff Dosis 1 im Alter von 11 Monaten/ Dosis 2 im Alter von 14 Monaten (N = 480)		MMRV-Impfstoff Dosis 1 im Alter von 12 Monaten/ Dosis 2 im Alter von 15 Monaten (N = 466)	
	6 Wochen nach Dosis 1	6 Wochen nach Dosis 2	6 Wochen nach Dosis 1	6 Wochen nach Dosis 2	6 Wochen nach Dosis 1	6 Wochen nach Dosis 2
Seroprotektionsrate gegen Varizellen [95 % KI] (Titer ≥ 5 gpELISA-Einheiten/ml)	93,1 % [90,6; 95,1]	100 % [99,3; 100]	97,0 % [95,1; 98,4]	100 % [99,2; 100]	96,5 % [94,4; 98,0]	100 % [99,2; 100]
Geometrische Mittelwerte [95 % KI] (gpELISA-Einheiten/ml)	12 [12; 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

zu den bereits in anderen Abschnitten beschriebenen Daten zur klinischen Sicherheit ergeben sich keine weiteren Anhaltspunkte mit Relevanz für die klinische Sicherheit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Saccharose
Hydrolysierte Gelatine
Harnstoff
Natriumchlorid
Natriumglutamat
Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat
Kaliumdihydrogenphosphat
Kaliumchlorid

Bezüglich Informationen zu Spuren von Restbestandteilen aus der Herstellung siehe Abschnitte 2., 4.3 und 4.4.

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Der Impfstoff sollte unmittelbar nach Rekonstitution verabreicht werden. Rekonstituierter Impfstoff kann jedoch, falls erforderlich, bis zu 30 Minuten bei 20 °C–25 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C). Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche

Pulver in einer 3-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen aus Butyl-Kautschuk und Flip-off-Verschluss (Aluminium)

Fertigspritze

Lösungsmittel in einer 1-ml-Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und Verschlusskappe (Styrol-Butadien-Kautschuk), ohne Nadel

Lösungsmittel in einer 1-ml-Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und Verschlusskappe (Styrol-Butadien-Kautschuk), mit zwei beigegepackten Nadeln

Packungsgrößen

1 Durchstechflasche und 1 Fertigspritze (ohne Nadel bzw. mit zwei beigegepackten Nadeln)
10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen (ohne Nadeln bzw. mit jeweils zwei beigegepackten Nadeln)

Nicht alle zugelassenen Packungsgrößen und Handelsformen müssen erhältlich sein.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor Rekonstitution enthält die Durchstechflasche ein weißes bis cremefarbenes Pulver und die Fertigspritze enthält ein klares, farbloses, flüssiges Lösungsmittel. Der aufgelöste Impfstoff ist eine klare, farblose bis schwach-gelbliche Flüssigkeit.

Kontakt des Impfstoffs mit Desinfektionsmitteln vermeiden.

Zur Rekonstitution des Impfstoffs darf ausschließlich das in der beigegepackten Fertigspritze enthaltene Lösungsmittel verwendet werden.

Es ist wichtig, für jeden Patienten eine separate sterile Spritze und Nadel zu verwenden, um eine Übertragung von Infektionserregern von einer Person zur anderen zu vermeiden.

Eine Nadel ist zur Rekonstitution zu verwenden und eine weitere, neue Nadel zur Injektion.

Hinweise zur Zubereitung

Um die Nadel aufzuschrauben, wird sie fest auf die Fertigspritze aufgesetzt und mit einer Viertelumdrehung (90°) gesichert.

Der gesamte Inhalt der Fertigspritze wird in die Durchstechflasche mit dem Pulver injiziert. Die Durchstechflasche wird vorsichtig geschwenkt, um den Inhalt vollständig aufzulösen.

Der rekonstituierte Impfstoff ist visuell auf das Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder verändertes Aussehen zu prüfen. Der Impfstoff darf nicht verwendet werden, wenn er Partikel enthält oder das Aussehen der Flüssigkeit nach der Rekonstitution nicht klar und farblos bis schwach-gelblich ist.

Es wird empfohlen, den Impfstoff umgehend nach der Rekonstitution zu verabreichen, um einen möglichen Wirkverlust zu reduzieren. Der rekonstituierte Impfstoff ist zu verwerfen, wenn er nicht innerhalb von 30 Minuten zur Anwendung kommt.

Den rekonstituierten Impfstoff nicht einfrieren.

Den gesamten Inhalt der Durchstechflasche in eine Spritze aufziehen, die Nadel wechseln und den Impfstoff subkutan oder intramuskulär injizieren.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Vorschriften zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG



MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.02944.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

6. Oktober 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Mai 2007

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. HINWEISE

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargen-Bezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Name, Anschrift und Unterschrift des impfenden Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Kontraindikationen angesehen werden. Einzelheiten hierzu und weitere Informationen finden Sie in den jeweils aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.rki.de.

RCN: 000025626-DE
FACH-9000233-0007

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt