

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZOSTAVAX® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension  
ZOSTAVAX® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Gürtelrose (Herpes-zoster)-Lebendimpfstoff

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Rekonstitution: Eine Dosis (0,65 ml) enthält:

Varicella-Zoster-Virus<sup>1</sup>, Stamm Oka/Merck (lebensfähig, attenuiert): mindestens 19.400 PBE<sup>2</sup>

<sup>1</sup> gezüchtet in humanen diploiden Zellen (MRC-5)

<sup>2</sup> PBE = 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.

Das Pulver liegt als weißer bis cremefarbener, kompakter, kristalliner Pulverkuchen 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 verursachter postherpetischer Neuralgie (PHN).

ZOSTAVAX ist indiziert zur Immunisierung von Personen ab 50 Jahren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Alle Personen erhalten eine Dosis (0,65 ml).

Ob eine Auffrischimpfung erforderlich ist, ist nicht bekannt. Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZOSTAVAX bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt für die Prävention einer primären Varicella-Infektion (Windpocken) keinen relevanten Nutzen von ZOSTAVAX bei Kindern und Jugendlichen.

#### Art der Anwendung

Der Impfstoff kann subkutan (s.c.) oder intramuskulär (i.m.) injiziert werden, vorzugsweise im Bereich des Deltamuskel (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Der Impfstoff sollte bei Patienten mit schwerer Thrombozytopenie oder einer Gerinnungsstörung subkutan verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.**

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

Hinweise zur Rekonstitution des Impfstoffs vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Neomycin (das als Rückstand in Spuren vorhanden sein kann, siehe Abschnitte 2. und 4.4).
- 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 (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1); zelluläre Immundefizienz.
- Immunsuppressive Therapie (einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8); 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 (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).
- Aktive, unbehandelte Tuberkulose.
- 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.

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, 4.8 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.

ZOSTAVAX ist ein attenuierter Varicella-Zoster-Lebendimpfstoff; die Verabreichung an immunsupprimierte oder immundefiziente Patienten kann zu einer disseminierten Erkrankung durch Varicella-Zoster-Viren führen, einschließlich einer Erkrankung mit tödlichem Ausgang. Patienten, die zuvor eine immunsuppressive Therapie erhalten haben, müssen hinsichtlich der Wiederherstellung des Immunsystems sorgfältig beurteilt werden, bevor sie mit ZOSTAVAX geimpft werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZOSTAVAX bei HIV-infizierten Erwachsenen

mit oder ohne Immunsuppression ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.3). Jedoch wurde eine Phase-II-Studie abgeschlossen, in der die Sicherheit und Immunogenität bei HIV-infizierten Erwachsenen mit erhaltener Immunfunktion (CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl  $\geq$  200 Zellen/ $\mu$ l) untersucht wurde (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Dieser Impfstoff sollte Personen mit schwerer Thrombozytopenie oder einer Gerinnungsstörung subkutan verabreicht werden, da bei diesen Personen nach intramuskulären Injektionen Blutungen auftreten können.

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

Die Immunisierung sollte bei Personen mit einer mäßigen bis schweren fieberhaften Erkrankung oder Infektion verschoben werden.

Wie bei anderen Impfstoffen auch sind nach Impfung mit ZOSTAVAX möglicherweise nicht alle Personen geschützt (siehe Abschnitt 5.1).

#### Übertragung

Eine Übertragung des Impfvirus wurde in klinischen Prüfungen 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]-empfindliche Enkelkinder im Säuglings- oder Kleinkindalter) übertragen werden kann. Eine Übertragung des Impfvirus von Personen, die gegen Varizellen geimpft wurden, jedoch kein varizellenartiges Exanthem entwickeln, wurde ebenfalls berichtet. Dies ist ein theoretisches Risiko nach Gabe von ZOSTAVAX. Diese Möglichkeit der Übertragung des abgeschwächten Impfvirus von Geimpften auf empfängliche Kontaktpersonen sollte daher gegen das Risiko abgewogen werden, im Rahmen einer natürlichen Herpes-zoster-Erkrankung den ZVW-Wildtyp auf eine empfängliche Kontaktperson zu übertragen.

#### Natrium

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

#### Kalium

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die zeitgleiche Verabreichung von ZOSTAVAX und einem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff führte im Rahmen einer kleinen klinischen Prüfung zu einer geringeren Immunogenität von ZOSTAVAX. Die im Zuge einer großen Beobachtungsstudie erhobenen Daten deuteten jedoch nicht auf ein erhöhtes Risiko hin, bei zeit-

gleicher Verabreichung beider Impfstoffe an Herpes zoster zu erkranken.

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

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Anwendung von ZOSTAVAX bei schwangeren Frauen. Herkömmliche präklinische Studien sind in Bezug auf die Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Es ist jedoch bekannt, dass eine natürliche VZV-Infektion schädliche Auswirkungen auf den Fetus haben kann. Die Verabreichung von ZOSTAVAX an Schwangere wird nicht empfohlen. In jedem Fall sollte nach der Impfung eine Schwangerschaft über einen Zeitraum von einem Monat verhindert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob das VZV mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Impfung für die Frau muss entschieden werden, ob abgestillt wird oder ob ZOSTAVAX nicht verabreicht wird.

Fertilität

Fertilitätsstudien mit ZOSTAVAX wurden nicht durchgeführt.

**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. Jedoch ist ein Einfluss von ZOSTAVAX auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht oder nur in vernachlässigbarem Maße zu erwarten.

**4.8 Nebenwirkungen**

a. Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

In den zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen stellten Reaktionen an der Injektionsstelle die häufigsten Nebenwirkungen dar. Kopfschmerz und Schmerz in der Extremität waren die häufigsten systemischen Nebenwirkungen. Die meisten dieser lokalen und systemischen Nebenwirkungen waren von geringer Intensität. Über schwerwiegende impfstoffbezogene Nebenwirkungen wurde bei 0,01 % der mit ZOSTAVAX Geimpften und der Probanden, die Placebo erhielten, berichtet.

In einer klinischen Prüfung (n = 368) wurde gezeigt, dass die jetzige kühlstrankstabile Formulierung ein Verträglichkeitsprofil hat, das vergleichbar ist mit dem Verträglichkeitsprofil der tiefgekühlten Formulierung.

b. Tabellarische Zusammenfassung von unerwünschten Ereignissen

Die allgemeine Verträglichkeit wurde in klinischen Prüfungen, in denen mehr als 57.000 Erwachsene mit ZOSTAVAX geimpft wurden, bewertet.

In Tabelle 1 sind impfstoffbezogene lokale und systemische Nebenwirkungen aufgeführt, über die in der Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von ZOSTAVAX (ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial = ZEST-Studie) sowie in der Nebenwirkungs-Monitoring-Untergruppenanalyse der Studie zur Prävention von Zoster (Shingles Prevention Study = SP-Studie) in der jeweiligen Impfstoffgruppe innerhalb von 42 Tagen nach der Impfung signifikant häufiger berichtet wurde als in der entsprechenden Placebogruppe.

Tabelle 1 führt außerdem weitere Nebenwirkungen auf, über die in der Post-Marketing-Beobachtungsphase spontan berichtet wurde. Da diese Ereignisse auf freiwilliger Basis aus einer Population unbestimmter Größe gemeldet werden, ist es nicht möglich, ihre Häufigkeit verlässlich zu bestimmen oder einen kausalen Zusammenhang zu der Verabreichung des Impfstoffs herzustellen. Folglich wurden die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen anhand der unerwünschten Ereignisse geschätzt, über die im Rahmen der SP- und der ZEST-Studie berichtet wurde (unabhängig von der durch den Prüfarzt vorgenommenen Beurteilung des Zusammenhangs mit der Impfung).

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende 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);
- Sehr selten (< 1/10.000)

Siehe Tabelle 1.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Reaktionen an der Injektionsstelle**

Nebenwirkungen an der Injektionsstelle nach Verabreichung des Impfstoffs traten bei Personen, die mit ZOSTAVAX geimpft wurden, signifikant häufiger auf als nach Gabe von Placebo. In der SP-Studie kam es bei Personen, die 60 Jahre und älter waren, in 48 % der Fälle, in denen ZOSTAVAX verabreicht wurde, und in 17 % der Fälle, in denen Placebo verabreicht wurde, zu Nebenwirkungen an der Injektionsstelle nach Verabreichung des Impfstoffs.

Im Rahmen der ZEST-Studie traten bei Personen, die zwischen 50 und 59 Jahre alt waren, in 63,9 % der Fälle, in denen ZOSTAVAX verabreicht wurde, und in 14,4 % der Fälle, in denen Placebo verabreicht wurde, Nebenwirkungen an der Injektionsstelle nach Verabreichung des Impfstoffs auf. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren von geringer Intensität.

In weiteren klinischen Prüfungen, in denen ZOSTAVAX bei Probanden ab 50 Jahren untersucht wurde, einschließlich einer Studie, in der zeitgleich ein inaktiver Grippe-Impfstoff verabreicht wurde, wurde bei Probanden von 50 bis 59 Jahren im Vergleich zu Probanden ab 60 Jahren häufiger über lokale Nebenwirkungen leichter bis mäßiger Intensität berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

ZOSTAVAX wurde Probanden ab 50 Jahren entweder subkutan (s. c.) oder intramuskulär (i. m.) verabreicht (siehe Abschnitt 5.1).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen und der Post-Marketing-Beobachtung**

MedDRA-Systemorganklasse	Bezeichnung der Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Varizellen, Herpes zoster (Impfstamm)	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie (zervikal, axillär)	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktische Reaktionen	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz <sup>1</sup>	Häufig
Augenerkrankungen	Nekrotisierende Retinitis (Patienten unter immunsuppressiver Therapie)	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Myalgie, Schmerz in der Extremität <sup>1</sup>	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Injektionsstelle: Erythem <sup>1,2</sup> , Schmerz/schmerzhaftes Spannung <sup>1,2</sup> , Pruritus <sup>1,2</sup> , Schwellung <sup>1,2</sup>	Sehr häufig
	Injektionsstelle: Verhärtung <sup>1</sup> , Hämatom <sup>1</sup> , Wärmegefühl <sup>1</sup> , Exanthem, Fieber	Häufig
	Urtikaria an der Injektionsstelle	Selten

<sup>1</sup> Erfahrung aus klinischen Prüfungen

<sup>2</sup> gezielt abgefragte Nebenwirkung innerhalb von 5 Tagen nach der Impfung

Die allgemeinen Verträglichkeitsprofile der s.c.- und der i.m.-Gruppe wiesen keine großen Unterschiede auf. Allerdings traten Nebenwirkungen an der Injektionsstelle in der i.m.-Gruppe (34 %) im Vergleich zur s.c.-Gruppe (64 %) signifikant seltener auf.

**Herpes-zoster-/Herpes-zoster-artige und Varizellen-/varizellenartige Exantheme in klinischen Prüfungen**

In klinischen Prüfungen wurde innerhalb von 42 Tagen nach Impfung sowohl in der ZOSTAVAX als auch in der Placebogruppe nur über wenige Fälle eines Herpes-zoster-/Herpes-zoster-artigen Exanthems berichtet. Die Mehrzahl der Exantheme wurde als mild bis mäßig eingestuft; es wurden keine durch Exantheme ausgelösten Komplikationen im klinischen Umfeld beobachtet. Die meisten der berichteten Exantheme, die mittels PCR-Untersuchung positiv auf VZV getestet wurden, waren durch VZV-Wildtyp verursacht.

Im Rahmen der SP-Studie und der ZEST-Studie war die Zahl der Probanden, die über Herpes-zoster-/Herpes-zoster-artige Exantheme berichteten, kleiner als 0,2 %, sowohl in der ZOSTAVAX als auch in der Placebogruppe. Zwischen den zwei Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet. Die Zahl der Probanden, die über Varizellen-/varizellenartige Exantheme berichteten, war kleiner als 0,7 % für ZOSTAVAX und Placebo.

Der Oka/Merck-Stamm des VZV ließ sich in keiner der Proben im Rahmen der SP- und der ZEST-Studie nachweisen. VZV wurde in einer Probe eines Probanden (0,01 %) aus der ZOSTAVAX Gruppe, der über ein Varizellen-/varizellenartiges Exanthem berichtete, nachgewiesen; allerdings konnte der Virus-Stamm (Wildtyp oder Oka/Merck-Stamm) nicht bestimmt werden. In allen anderen klinischen Prüfungen wurde der Oka/Merck-Stamm durch PCR-Untersuchung der aus den Läsionen entnommenen Proben bei nur zwei Probanden mit einem varizellenartigen Exanthem (Beginn an Tag 8 und 17) nachgewiesen.

**d. Weitere spezielle Personenkreise**

**Erwachsene mit Herpes-zoster(HZ)-Anamnese**

ZOSTAVAX wurde Probanden ab 50 Jahren mit Herpes zoster in der Anamnese verabreicht (siehe Abschnitt 5.1). Das Verträglichkeitsprofil war im Allgemeinen ähnlich wie in der Nebenwirkungs-Monitoring-Untergruppenanalyse der SP-Studie.

**Erwachsene unter systemischer Kortikosteroid-Dauertherapie/Erhaltungstherapie**

Bei Erwachsenen ab 60 Jahren, die mindestens 2 Wochen vor Studieneinschluss und 6 Wochen oder länger nach Impfung eine

systemische Kortikosteroid-Dauertherapie/Erhaltungstherapie mit einer 5 bis 20 mg Prednison entsprechenden Tagesdosis erhielten, entsprach das Verträglichkeitsprofil generell dem Profil der Nebenwirkungs-Monitoring-Untergruppenanalyse der SP-Studie (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

**HIV-infizierte Personen mit erhaltener Immunfunktion**

In einer klinischen Prüfung wurde ZOSTAVAX HIV-infizierten Erwachsenen (18 Jahre und älter, CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl ≥ 200 Zellen/ $\mu$ l) verabreicht (siehe Abschnitt 5.1). Das Verträglichkeitsprofil entsprach im Allgemeinen der Nebenwirkungs-Monitoring-Untergruppenanalyse der SP-Studie. Unerwünschte Ereignisse wurden bis Tag 42 nach der Impfung und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über die gesamte Studiendauer (d. h. bis Tag 180) verfolgt. Von den 295 Probanden, denen ZOSTAVAX verabreicht wurde, wurde ein Fall eines schwerwiegenden impfstoffbezogenen makulopapulösen Exanthems an Tag 4 nach der ersten ZOSTAVAX Dosis berichtet (siehe Abschnitt 4.3).

**VZV-seronegative Erwachsene**

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

**e. Andere Studien**

**Zusätzliche Dosen/Nachimpfung bei Erwachsenen**

In einer klinischen Studie erhielten Erwachsene ab 60 Jahren 42 Tage nach der ersten Dosis eine zweite Dosis ZOSTAVAX (siehe Abschnitt 5.1). Die Häufigkeit impfstoffbezogener unerwünschter Ereignisse nach der zweiten ZOSTAVAX Dosis glich generell der Häufigkeit nach der ersten Dosis.

In einer anderen Studie wurde ZOSTAVAX als Auffrischimpfung an Personen ab 70 Jahren ohne Herpes zoster in der Anamnese verabreicht, die etwa 10 Jahre davor eine erste Dosis erhalten hatten, sowie als erste Dosis an Personen ab 70 Jahren ohne Herpes zoster in der Anamnese (siehe Abschnitt 5.1). Die Häufigkeit impfstoffbezogener unerwünschter Ereignisse nach der

ZOSTAVAX Auffrischimpfung glich generell der Häufigkeit nach der ersten Dosis.

**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**

In seltenen Fällen wurde berichtet, dass eine höhere Dosis von ZOSTAVAX verabreicht wurde als empfohlen. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem Nebenwirkungsprofil nach Verabreichung der empfohlenen Dosis.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, 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 Abschnitt Immunogenität).

**Klinische Wirksamkeit**

Die schützende klinische Wirksamkeit von ZOSTAVAX wurde in zwei großen randomisierten placebokontrollierten klinischen Prüfungen nachgewiesen, in denen die Probanden ZOSTAVAX subkutan erhielten (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 4).

**Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von ZOSTAVAX (ZEST) mit Probanden im Alter von 50 bis 59 Jahren:**

Die ZEST-Studie war eine placebokontrollierte, doppelblinde klinische Prüfung, bei der 22.439 Probanden randomisiert eine Einzeldosis ZOSTAVAX oder Placebo erhielten und über einen Median von 1,3 Jah-

**Tabelle 2: Wirksamkeit von ZOSTAVAX auf die Zoster-Inzidenz im Vergleich zu Placebo im Rahmen der ZEST-Studie bei Probanden zwischen 50 und 59 Jahren\***

ZOSTAVAX			Placebo			Wirksamkeit des Impfstoffs (95 % KI)
Anzahl der Probanden	Anzahl der Zoster-erkrankungen	Zoster-Inzidenzrate je 1.000 Probandenjahre	Anzahl der Probanden	Anzahl der Zoster-erkrankungen	Zoster-Inzidenzrate je 1.000 Probandenjahre	
11.211	30	2,0	11.228	99	6,6	70 % (54 %, 81 %)

\* Die Analyse wurde in der Intent-To-Treat(ITT)-Population durchgeführt, die alle im Rahmen der ZEST-Studie randomisierten Probanden umfasste.



**Tabelle 3: Wirksamkeit von ZOSTAVAX auf die Zoster-Inzidenz im Vergleich zu Placebo im Rahmen der SP-Studie bei Probanden ab 60 Jahren\***

Altersgruppe†	ZOSTAVAX			Placebo			Wirksamkeit des Impfstoffs (95 % KI)
	Anzahl der Probanden	Anzahl der Zoster-Erkrankungen	Zoster-Inzidenzrate je 1.000 Probanden-jahre	Anzahl der Probanden	Anzahl der Zoster-Erkrankungen	Zoster-Inzidenzrate je 1.000 Probanden-jahre	
≥ 60	19.254	315	5,4	19.247	642	11,1	51 % (44 %, 58 %)
60–69	10.370	122	3,9	10.356	334	10,8	64 % (56 %, 71 %)
≥ 70	8.884	193	7,2	8.891	308	11,5	38 % (25 %, 48 %)
70–79	7.621	156	6,7	7.559	261	11,4	41 % (28 %, 52 %)

\* Die Analyse wurde in der Modifizierten Intent-To-Treat(MITT)-Population durchgeführt, die alle im Rahmen der Studie randomisierten Probanden umfasste, die nach der Impfung über einen Zeitraum von mindestens 30 Tagen beobachtet wurden und bei denen innerhalb der ersten 30 Tage nach der Impfung kein Fall von Zoster auftrat.

† Die Altersstrata bei der Randomisierung waren 60–69 Jahre und ≥ 70 Jahre.

ren (von 0 bis 2 Jahren) hinsichtlich der Zoster-Entwicklung beobachtet wurden. Die endgültige Bestimmung von Zoster-Fällen wurde mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (86 %) oder – falls sich kein Virus feststellen ließ – durch einen klinischen Evaluationsausschuss (14 %) vorgenommen. ZOSTAVAX bewirkte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Abnahme der Zoster-Erkrankungen (siehe Tabelle 2).

**Studie zur Prävention von Zoster (SP-Studie) mit Probanden ab 60 Jahren:**

Die SP-Studie war eine placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studie, bei der 38.546 Probanden randomisiert eine Einzeldosis ZOSTAVAX oder Placebo erhielten und über einen Median von 3,1 Jahren (von 31 Tagen bis 4,9 Jahren) hinsichtlich der Zoster-Entwicklung beobachtet wurden.

Verglichen mit Placebo senkte ZOSTAVAX die Zoster-Inzidenz signifikant (siehe Tabelle 3).

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 von postherpetischer Neuralgie (PHN) signifikant (siehe Tabelle 4). Bei Probanden, die an Zoster erkrankten, verringerte ZOSTAVAX das Risiko, anschließend eine PHN zu entwickeln. 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 den Zoster-Schmerz-Score zur Ausprägung der Beschwerden (Burden of Illness = BOI) signifikant (siehe Tabelle 5 auf Seite 5).

Prävention von Herpes zoster mit schwerem Schmerz in der gesamten SP-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 kombinierten Schmerz-Scores) 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.

Bei mit ZOSTAVAX Geimpften, die eine PHN entwickelten, verringerte ZOSTAVAX jedoch 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 Monaten (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).

**Tabelle 4: Wirksamkeit von ZOSTAVAX auf die PHN†-Inzidenz im Vergleich zu Placebo im Rahmen der SP-Studie bei Probanden ab 60 Jahren\***

Altersgruppe‡	ZOSTAVAX			Placebo			Wirksamkeit des Impfstoffs (95 % KI)
	Anzahl der Probanden	Anzahl der PHN-Erkrankungen	PHN-Inzidenzrate je 1.000 Probanden-jahre	Anzahl der Probanden	Anzahl der PHN-Erkrankungen	PHN-Inzidenzrate je 1.000 Probanden-jahre	
≥ 60	19.254	27	0,5	19.247	80	1,4	67 %§ (48 %, 79 %)
60–69	10.370	8	0,3	10.356	23	0,7	66 % (20 %, 87 %)
≥ 70	8.884	19	0,7	8.891	57	2,1	67 % (43 %, 81 %)
70–79	7.621	12	0,5	7.559	45	2,0	74 % (49 %, 87 %)

† PHN wurde als ein auf Zoster zurückzuführender Schmerz ≥ 3 (auf einer Skala von 0–10) definiert, der über 90 Tage nach dem ersten Auftreten von Zoster-Ausschlägen weiterhin andauert oder auftritt. Dabei wurde das Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI) verwendet.

\* Die Analyse wurde bei der Modifizierten Intent-To-Treat(MITT)-Population durchgeführt, die alle im Rahmen der Studie randomisierten Probanden umfasste, die nach der Impfung über einen Zeitraum von mindestens 30 Tagen beobachtet wurden und bei denen innerhalb der ersten 30 Tage nach der Impfung kein auswertbarer Fall von Zoster auftrat.

‡ Die Altersstrata bei der Randomisierung waren 60–69 Jahre und ≥ 70 Jahre.

§ Altersangepasste Schätzung anhand der Altersstrata (60–69 Jahre und ≥ 70 Jahre) bei der Randomisierung.

**Tabelle 5: Senkung des auf Zoster zurückzuführenden Schmerzes nach der Schmerz-Skala (Burden of Illness-Score = BOI-Score)† im Rahmen der SP-Studie bei Probanden ab 60 Jahren**

Altersgruppe‡	ZOSTAVAX			Placebo			Wirksamkeit des Impfstoffs (95 % KI)
	Anzahl der Probanden	Anzahl der Zoster-erkrankungen	Mittlerer BOI-Score	Anzahl der Probanden	Anzahl der Zoster-erkrankungen	Mittlerer BOI-Score	
≥ 60	19.254	315	2,21	19.247	642	5,68	61 % (51 %, 69 %)
60–69	10.370	122	1,5	10.356	334	4,33	66 % (52 %, 76 %)
≥ 70	8.884	193	3,47	8.891	308	7,78	55 % (40 %, 67 %)
70–79	7.621	156	3,04	7.559	261	7,43	59 % (43 %, 71 %)

† Die Zoster-Schmerz-Skala (BOI-Score) umfasst Inzidenz, Schwere und Dauer von akutem und chronischem Zoster-Schmerz über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten.

‡ Die Altersstrata bei der Randomisierung waren 60–69 Jahre und ≥ 70 Jahre.

#### ZOSTAVAX Impfschutz-Persistenz

Die Dauer des Schutzes nach der Impfung wurde im Rahmen einer längerfristigen Nachbeobachtung im Zuge der Kurzzeit-Persistenz-Substudie (Short-term Persistence Substudy = STPS) und der Langzeit-Persistenz-Substudie (Long-term Persistence Substudy = LTPS) untersucht. Die Ergebnisse bekräftigen den über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum andauernden Nutzen von ZOSTAVAX. Die STPS wurde initiiert, um zusätzliche Informationen über die Dauer des Impfschutzes bei Probanden zu gewinnen, denen ZOSTAVAX im Rahmen der SP-Studie verabreicht wurde.

Die Dauer des Impfschutzes von ZOSTAVAX wurde im Rahmen der STPS 4 bis 7 Jahre nach der Impfung untersucht. In die Untersuchung wurden 7.320 Personen einbezogen, die zuvor mit ZOSTAVAX geimpft worden waren, und 6.950 Personen, die zuvor im Rahmen der SP-Studie Placebo erhalten hatten (der Altersdurchschnitt bei der Aufnahme betrug 73,3 Jahre); im Rahmen der Langzeit-Persistenz-Studie (LTPS) wurde die Wirksamkeit 7 bis 10 Jahre nach der Impfung untersucht. Dabei wurden 6.867 Personen einbezogen, die zuvor mit ZOSTAVAX geimpft worden waren (der Altersdurchschnitt bei der Aufnahme in die LTPS betrug 74,5 Jahre). Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel ~ 1,2 Jahre (von einem Tag bis 2,2 Jahren) bei der STPS bzw. im Mittel ~ 3,9 Jahre (von einer Woche bis 4,75 Jahren) bei der LTPS. Während der STPS wurde den Placebo-Empfängern ZOSTAVAX angeboten; zu diesem Zeitpunkt galt ihre Teilnahme an der STPS als beendet. Eine gleichzeitige Placebo-Kontrolle stand bei der LTPS nicht zur Verfügung; Daten früherer Placebo-Empfänger wurden verwendet, um die Wirksamkeit des Impfstoffs abzuschätzen.

Die STPS beinhaltete 84 auswertbare Zoster-Fälle (8,4/1.000 Personen-Jahre) in der ZOSTAVAX Gruppe und 95 auswertbare Fälle (14,0/1.000 Personen-Jahre) in der Placebogruppe. Während der Nachbeobachtungszeit in der STPS wurde die Wirksamkeit des Impfstoffs hinsichtlich der Inzidenz von Zoster auf 40 % (95 % KI: [18 bis 56 %]), von PHN auf 60 % (95 % KI: [–10 bis

87 %]) und im Hinblick auf die Zoster-BOI auf 50 % (95 % KI: [14 bis 71 %]) geschätzt. Im Rahmen der LTPS wurden 263 auswertbare Zoster-Fälle von 261 Patienten (10,3/1.000 Personen-Jahre) gemeldet. Während der Nachbeobachtungszeit in der LTPS wurde die Wirksamkeit des Impfstoffs hinsichtlich der Inzidenz von Zoster auf 21 % (95 % KI: [11 bis 30 %]), von PHN auf 35 % (95 % KI: [9 bis 56 %]) und im Hinblick auf die Zoster-BOI auf 37 % (95 % KI: [27 bis 46 %]) geschätzt.

#### Immunogenität von ZOSTAVAX

##### Zoster-Präventionsstudie (Shingles Prevention Study = SP-Studie)

In der SP-Studie wurde die Immunantwort in einer Untergruppe untersucht (n = 1.395). ZOSTAVAX induzierte im Vergleich zu Placebo eine signifikant höhere VZV-spezifische Immunantwort 6 Wochen nach Impfung.

##### Langzeitstudie zur Wirksamkeit bei Personen im Alter von 50 Jahren oder älter

In einer groß angelegten, US-amerikanischen, prospektiven Beobachtungs-Kohortenstudie zur Langzeitwirksamkeit von ZOSTAVAX wurden Personen, die zum Zeitpunkt der Impfung 50 Jahre oder älter waren, unter Verwendung validierter Endpunkte bezüglich des Auftretens von HZ und PHN nachbeobachtet.

Zwischen 2007 und 2018 erhielten 507.444 von 1.505.647 Studienteilnehmern ZOSTAVAX. Insgesamt wurden 75.135 bestätigte Fälle von HZ und 4.954 bestätigte Fälle von PHN (> 90 Tage Zoster-Schmerz) beobachtet. Die Ergebnisse zeigten, dass ZOSTAVAX die HZ- und PHN-Inzidenz bei geimpften Personen im Vergleich zu einer nicht geimpften Referenzgruppe über einen Zeitraum von 8–10 Jahren wirksam reduzierte.

Die geschätzte Wirksamkeit der Impfung (Vaccine Effectiveness [VE]) gegen HZ in Abhängigkeit des Alters bei Impfung sowie die mittlere geschätzte VE in den ersten 3, 5, 8 und 10 Jahren nach Impfung sind nachfolgend dargestellt (siehe Tabelle 6 auf Seite 6).

Die geschätzte VE gegen PHN in Abhängigkeit des Alters bei Impfung sowie die mittlere geschätzte VE in den ersten 3, 5 und 8 Jahren nach Impfung sind nachfol-

gend dargestellt (siehe Tabelle 7 auf Seite 6).

##### ZOSTAVAX Wirksamkeits- und Verträglichkeitsstudie (ZEST)

In der ZEST-Studie wurde an einer zufällig ausgewählten Untergruppe von 10 % der Studienteilnehmer (n = 1.136 aus der ZOSTAVAX und n = 1.133 aus der Placebogruppe) die Immunantwort auf die Impfung beurteilt. ZOSTAVAX induzierte sechs Wochen nach der Impfung eine signifikant höhere VZV-spezifische Immunantwort als Placebo.

Die Untersuchung 4 Wochen nach der Impfung ergab, dass die Immunogenität der jetzigen kühlstabilen Formulierung vergleichbar war mit der Immunogenität der früheren tiefgekühlten Formulierung von ZOSTAVAX.

##### Personen, denen ZOSTAVAX subkutan (s.c.) oder intramuskulär (i.m.) verabreicht wurde

In einer offenen, randomisierten und kontrollierten klinischen Prüfung wurde ZOSTAVAX entweder s.c. oder i.m. an 353 Personen ab 50 Jahren verabreicht. Personen mit schwerer Thrombozytopenie oder einer anderen Gerinnungsstörung waren ausgeschlossen. Die VZV-spezifischen Immunantworten, gemessen in Woche 4 nach der Impfung, waren vergleichbar, unabhängig davon, ob der Impfstoff s.c. oder i.m. verabreicht worden war.

##### Zeitgleiche Verabreichung von anderen Impfstoffen

In einer doppelblinden, kontrollierten klinischen Prüfung erhielten 762 Erwachsene ab 50 Jahren randomisiert eine Dosis ZOSTAVAX, entweder zeitgleich (n = 382) oder nicht zeitgleich mit einem inaktivierten Influenza-Spaltimpfstoff (n = 380). Die VZV-spezifischen Immunantworten, gemessen 4 Wochen nach der Impfung, waren für beide Impfstoffe vergleichbar, unabhängig davon, ob die Impfstoffe zeitgleich verabreicht worden waren oder nicht.

In einer doppelblinden, kontrollierten klinischen Prüfung erhielten 473 Erwachsene ab 60 Jahren randomisiert eine Dosis ZOSTAVAX, entweder zeitgleich (n = 237) oder nicht zeitgleich (n = 236) mit einem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff. Die VZV-

**Tabelle 6: VE† von ZOSTAVAX gegen HZ über den Studienzeitraum und mittlere VE über 3, 5, 8 und 10 Jahre, in Abhängigkeit des Alters zum Zeitpunkt der Impfung. 2007 bis 2018**

	Alter zum Zeitpunkt der Impfung*				
	50–59 Jahre	60–69 Jahre	70–79 Jahre	80+ Jahre	Über alle Altersgruppen
	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)
<b>VE über den Studienzeitraum‡</b>					
2007–2018	48 % (44, 51)	47 % (46, 49)	44 % (42, 46)	41 % (38, 45)	46 % (45, 47)
<b>Mittlere VE§</b>					
3 Jahre nach Impfung	57 % (52, 61)	57 % (55, 58)	50 % (48, 53)	48 % (44, 52)	54 % (53, 55)
5 Jahre nach Impfung	50 % (46, 54)	51 % (49, 52)	46 % (44, 48)	41 % (37, 45)	48 % (47, 49)
8 Jahre nach Impfung	42 % (34, 49)	44 % (42, 46)	39 % (37, 42)	36 % (31, 40)	42 % (40, 43)
10 Jahre nach Impfung	¶	40 % (38, 42)	36 % (33, 39)	31 % (26, 36)	38 % (37, 40)

† VE wurde für die erste Episode von Herpes zoster während der Nachbeobachtung geschätzt und mit  $(1 - \text{hazards ratio}) \times 100$  berechnet

\* Cox-Modelle adjustiert nach Kalenderzeit, Alter, Geschlecht, Rasse/ethnische Zugehörigkeit, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Grippeimpfung, Anzahl der Wochen ambulanter Behandlung im Jahr), Komorbiditäten (DxCG Score, HCUP Risk Score), immungeschwächter Zustand während der Nachbeobachtung

‡ VE über den Studienzeitraum ist die für die gesamte Dauer der Studie (2007–2018) berechnete VE

§ Mittlere VE wurde als gewichtetes Mittel der jährlichen geschätzten VE über 3, 5, 8 bzw. 10 Jahre berechnet, wobei die Gewichtung den Anteil des untersuchten Gesamtzeitraums darstellt.

¶ Daten nicht verfügbar

Abkürzungen: VE bezeichnet die Wirksamkeit der Impfung (Vaccine Effectiveness); KI Konfidenzintervall; DxCG diagnostic cost group; HCUP healthcare cost and utilization project

**Tabelle 7: VE† von ZOSTAVAX gegen postherpetische Neuralgie (PHN) über den Studienzeitraum und mittlere VE über 3, 5 und 8 Jahre, in Abhängigkeit des Alters zum Zeitpunkt der Impfung. 2007 bis 2018**

	Alter zum Zeitpunkt der Impfung*				
	50–59 Jahre	60–69 Jahre	70–79 Jahre	80+ Jahre	Über alle Altersgruppen
	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)	VE % (95 % KI)
<b>VE über den Studienzeitraum‡</b>					
2007–2018	63 % (43, 76)	65 % (60, 69)	60 % (55, 64)	62 % (55, 68)	62 % (59, 65)
<b>Mittlere VE§</b>					
3 Jahre nach Impfung	68 % (40, 83)	76 % (71, 81)	71 % (65, 76)	69 % (60, 77)	72 % (68, 75)
5 Jahre nach Impfung	62 % (40, 76)	71 % (66, 75)	66 % (61, 71)	63 % (54, 70)	67 % (64, 70)
8 Jahre nach Impfung	¶	64 % (59, 69)	61 % (56, 66)	60 % (50, 68)	61 % (58, 65)

† VE wurde für die erste Episode von Herpes zoster während der Nachbeobachtung geschätzt und mit  $(1 - \text{hazards ratio}) \times 100$  berechnet

\* Cox-Modelle adjustiert nach Kalenderzeit, Alter, Geschlecht, Rasse/ethnische Zugehörigkeit, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Grippeimpfung, Anzahl der Wochen ambulanter Behandlung im Jahr), Komorbiditäten (DxCG Score, HCUP Risk Score), immungeschwächter Zustand während der Nachbeobachtung

‡ VE über den Studienzeitraum ist die für die gesamte Dauer der Studie (2007–2018) berechnete VE

§ Mittlere VE wurde als gewichtetes Mittel der jährlichen geschätzten VE über 3, 5 bzw. 8 Jahre berechnet, wobei die Gewichtung den Anteil des untersuchten Gesamtzeitraums darstellt.

¶ Daten nicht verfügbar

Abkürzungen: VE bezeichnet die Wirksamkeit der Impfung (Vaccine Effectiveness); KI Konfidenzintervall; DxCG diagnostic cost group; HCUP healthcare cost and utilization project

spezifischen Immunantworten nach zeitgleicher Verabreichung, gemessen 4 Wochen nach der Impfung, entsprachen nicht den VZV-spezifischen Immunantworten nach nicht zeitgleicher Verabreichung. Jedoch wurde in einer US-amerikanischen Kohortenstudie zur Wirksamkeit mit 35.025 Erwachsenen  $\geq 60$  Jahre kein erhöhtes Risiko für Herpes zoster bei Personen beobachtet, die im Rahmen der klinischen Praxis zeitgleich ZOSTAVAX und den 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff ( $n = 16.532$ ) erhielten, im Vergleich zu Personen, die ZOSTAVAX einen Monat bis ein Jahr nach dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff ( $n = 18.493$ ) erhielten. Die adjustierte Hazard Ratio für den Vergleich der Inzidenzrate für HZ in beiden Gruppen lag bei 1,04 (95 % KI; 0,92; 1,16) über eine mediane Nachbeobachtungsdauer von 4,7 Jahren. Die Daten weisen nicht darauf hin, dass die zeitgleiche Anwendung einen Einfluss auf die Wirksamkeit von ZOSTAVAX hat.

**Personen mit Herpes zoster (HZ) in der Anamnese**

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten klinischen Prüfung 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 4 Wochen nach der Impfung. Die VZV-spezifischen Immunantworten waren bei Probanden von 50 bis 59 Jahren ähnlich wie bei Probanden  $\geq 60$  Jahre.

**Zusätzliche Dosen/Nachimpfung bei Erwachsenen**

Die Notwendigkeit bzw. der Zeitpunkt für eine Auffrischimpfung mit ZOSTAVAX wurde noch nicht bestimmt. In einer unverblindeten Studie wurde ZOSTAVAX: (1) als Auffrischimpfung an 201 Personen ab 70 Jahren ohne Herpes zoster in der Anamnese verabreicht, die etwa 10 Jahre davor als Teilnehmer an der SP-Studie eine erste Dosis erhalten hatten, sowie (2) als erste Dosis an 199 Personen ab 70 Jahren ohne Herpes zoster in der Anamnese. Die VZV-spezifischen Immunantworten 6 Wochen nach der Impfung waren in der Gruppe, die die Auffrischimpfung erhalten hatte, und in der Gruppe, die erstmals eine Dosis erhalten hatte, vergleichbar.

**Personen unter systemischer Kortikosteroid-Dauertherapie/Erhaltungstherapie**

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie zur Immunogenität und Verträglichkeit wurde 206 Probanden ab 60 Jahren ZOSTAVAX verabreicht, die für mindestens 2 Wochen vor Studieneinschluss und 6 Wochen oder länger nach Impfung eine systemische Kortikosteroid-Dauertherapie/Erhaltungstherapie mit einer 5 bis 20 mg Prednison entsprechenden Tagesdosis erhielten. ZOSTAVAX induzierte im Vergleich zu Placebo eine höhere VZV-spezifische Immunantwort 6 Wochen nach der Impfung.

**HIV-infizierte Erwachsene mit erhaltener Immunfunktion**

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde ZOSTAVAX



HIV-infizierten Erwachsenen (18 Jahre und älter, medianes Alter 49 Jahre) verabreicht, die eine geeignete antiretrovirale Therapie erhielten und eine erhaltene Immunfunktion aufwiesen (CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl  $\geq$  200 Zellen/ $\mu$ l). Obwohl ZOSTAVAX zur Verabreichung als Einzeldosis indiziert ist (siehe Abschnitt 4.2), wurde ein 2-Dosen-Impfschema verwendet. 286 Patienten erhielten 2 Dosen und 9 Patienten erhielten nur eine Dosis. Die VZV-spezifischen Immunantworten auf die Dosen 1 und 2 waren vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3).

#### Patienten mit Immundefizienz

Patienten mit Immundefizienz wurden in die Studien nicht eingeschlossen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ZOSTAVAX eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

## 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 (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) beschriebenen Daten hinausgehen und die im Hinblick auf die klinische Sicherheit relevant sind.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver:

Sucrose  
Hydrolysierte Gelatine  
Natriumchlorid  
Kaliumdihydrogenphosphat  
Kaliumchlorid  
Natrium-L-glutamat-Monohydrat  
Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Harnstoff

#### Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln 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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Impfstoffs siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### ZOSTAVAX mit Lösungsmittel zur Rekonstitution in einer Durchstechflasche:

Pulver in einer Durchstechflasche (Glas) mit einem Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Flip-off-Verschluss (Aluminium) und Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Glas) mit Stopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und Flip-off-Verschluss (Aluminium) in Packungsgrößen zu 1 × 1 und 10 × 1 Impfdosis.

#### ZOSTAVAX mit Lösungsmittel zur Rekonstitution in einer Fertigspritze:

Pulver in einer Durchstechflasche (Glas) mit einem Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Flip-off-Verschluss (Aluminium) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas) mit Stopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und Tip-Verschluss (Styrol-Butadien-Kautschuk) mit einer oder zwei beigegepackten Nadeln in Packungsgrößen zu 1 × 1, 10 × 1 und 20 × 1 Impfdosis.

Pulver in einer Durchstechflasche (Glas) mit einem Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Flip-off-Verschluss (Aluminium) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas) mit Stopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und Tip-Verschluss (Styrol-Butadien-Kautschuk) ohne Nadel in Packungsgrößen zu 1 × 1, 10 × 1 und 20 × 1 Impfdosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Vor der Rekonstitution mit dem Lösungsmittel ist das Impfstoffpulver ein weißer bis cremefarbener, kompakter, kristalliner Pulverkuchen. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Nach vollständiger Rekonstitution ist ZOSTAVAX eine leicht trübe bis durchscheinende cremefarbene bis blaugelbe Flüssigkeit.

Kontakt mit Desinfektionsmitteln vermeiden, da diese das Impfvirus inaktivieren können.

Zur Rekonstitution des Impfstoffs darf nur das beigegepackte Lösungsmittel verwendet werden.

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

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

#### Anleitung zur Rekonstitution

#### ZOSTAVAX mit Lösungsmittel zur Rekonstitution in einer Durchstechflasche:

Der gesamte Inhalt der mit Lösungsmittel gefüllten Durchstechflasche wird in eine Spritze aufgezogen. Der gesamte Inhalt der Spritze wird in die Durchstechflasche mit dem Pulver injiziert.

Die Durchstechflasche wird vorsichtig geschwenkt, um den Inhalt vollständig aufzulösen.

Der rekonstituierte Impfstoff sollte vor der Verabreichung visuell auf das Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder verändertes Aussehen geprüft werden. Sollte dies der Fall sein, ist der Impfstoff zu verwerfen.

**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.**

Die gesamte Menge des rekonstituierten Impfstoffs wird aus der Durchstechflasche in eine Spritze aufgezogen, die Nadel gewechselt und das gesamte Volumen subkutan oder intramuskulär injiziert.

#### ZOSTAVAX mit Lösungsmittel zur Rekonstitution in einer Fertigspritze:

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

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

Der rekonstituierte Impfstoff sollte vor der Verabreichung visuell auf das Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder verändertes Aussehen geprüft werden. Sollte dies der Fall sein, ist der Impfstoff zu verwerfen.

**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.**

Die gesamte Menge des rekonstituierten Impfstoffs wird aus der Durchstechflasche in eine Spritze aufgezogen, die Nadel gewechselt und das gesamte Volumen subkutan oder intramuskulär injiziert.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Frankreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/06/341/001  
EU/1/06/341/002  
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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 19. Mai 2006  
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
 11. Februar 2016

### 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

### 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



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

### 13. 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.stiko.de](http://www.stiko.de).

RCN: 000020606-DE  
 FACH-9000238-0006

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt