

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VARIVAX®¹

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
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

Die 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.

VARIVAX kann auch an empfängliche Personen im Rahmen der postexpositionellen 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).

VARIVAX sollte gemäß den offiziellen Impfeempfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Personen ab 12 Monate erhalten 2 Dosen VARIVAX, um einen optimalen Schutz vor Varizellen zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.1). Zwischen der ersten und zweiten Dosis VARIVAX muss ein Mindestabstand von einem Monat eingehalten werden. In klinischen Studien betragen die Abstände zwischen den Dosen 1 Monat bis 6 Jahre (siehe Abschnitt 5.1). In welchem Abstand die zweite Dosis verabreicht wird, kann je nach den offiziellen Impfeempfehlungen unterschiedlich sein.

VARIVAX sollte Personen unter 12 Monaten nicht verabreicht werden.

Hinweis: Offizielle Impfeempfehlungen können hinsichtlich der Zahl der erforderlichen Impfdosen von Varizellen-Impfstoffen (zwei Dosen oder eine Dosis) und hinsichtlich des zeitlichen Abstandes 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 von 0,5 ml im Abstand von 12 Wochen erhalten.

Personen ab 13 Jahre erhalten zwei Dosen von 0,5 ml 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. Möglicherweise ist ein Teil der geimpften Personen erst nach Verabreichung der zweiten Dosis ausreichend geschützt.

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).

Ältere Personen

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.

Anleitung zur Zubereitung des Impfstoffs siehe Abschnitt 6.6.

NICHT INTRAVASAL VERABREICHEN.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen frühere Varizellen-Impfungen, gegen einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Gelatine und Neomycin (die als Rückstände aus der Herstellung in Spuren enthalten sein können; siehe Abschnitte 4.4 und 6.1)
- 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)
- Personen mit humoraler oder zellulärer Immundefizienz (angeboren oder erworben), einschließlich Personen mit Hypogammaglobulinämie sowie Personen mit AIDS, symptomatischer HIV-Infektion oder einer CDC Klasse 2 oder höher bzw.

einem altersspezifischen CD4+ -T-Lymphozyten-Anteil von $< 25\%$ (siehe Abschnitt 4.4)

- 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 (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 die im Folgenden aufgeführten Hilfsstoffe oder gegen Spuren herstellungsbedingter Rückstände im Impfstoff kommen: Gelatine und Neomycin; Restkomponenten von MRC-5-Zellen einschließlich DNA und Proteinen; Spuren von bovinem Kälberserum aus dem MRC-5-Nährmedium.

Vor der Impfung von Frauen im gebärfähigen Alter muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Nach der Verabreichung von VARIVAX muss über einen Zeitraum von 3 Monaten sicher verhütet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Darüber hinaus wird die Anwendung von VARIVAX bei stillenden Müttern nicht allgemein empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

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).

Über Verträglichkeit und Wirksamkeit des Impfstoffs bei Personen ab 12 Monaten mit bekannter HIV-Infektion, mit oder ohne Anzeichen einer Immunsuppression, gibt es nur begrenzte Daten. Personen von 12 Monaten bis 12 Jahre mit asymptomatischer HIV-Infektion [CDC Klasse 1] und einem altersspezifischen CD4+ -T-Lymphozyten-Anteil von $\geq 25\%$ können jedoch mit VARIVAX geimpft werden (siehe Abschnitt 4.3).

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 das Impfvirus von gesunden geimpften Personen, die einen varizellenartigen Ausschlag entwickeln, auf gesunde empfängliche, auf schwangere und auf immunsupprimierte Kontaktpersonen übertragen werden (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.

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

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-Konjugatimpfstoff, 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 (VZIG) soll die Impfung um mindestens fünf Monate verschoben werden.

Die Verabreichung von Blutprodukten mit Varicella-Zoster-Virus-Antikörpern, einschließlich VZIG 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Studien über die Anwendung des Impfstoffs bei Schwangeren wurden nicht durchgeführt. Es ist daher nicht bekannt, ob der Impfstoff schädliche Auswirkungen auf den Fetus hat oder die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt. Bei einer natürlichen Infektion mit Varizellen während der Schwangerschaft kann es jedoch zu Schädigungen des Fetus kommen, und es besteht ein erhöhtes Risiko für eine Herpes zoster-Erkrankung im ersten Lebensjahr. Außerdem können Neugeborene an einer schweren Form von Windpocken erkranken.

Daher dürfen Schwangere nicht mit VARIVAX geimpft werden (siehe Abschnitt 4.3). Vor der Impfung von Frauen im gebärfähigen Alter muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen und nach der Impfung 3 Monate lang sicher verhütet werden.

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

Daten aus klinischen Studien

Allgemeines Verträglichkeitsprofil des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Stamm Oka/Merck):

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 Doppelblind-Studie 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 %)

In klinischen Studien mit Kausalitätsbewertung an insgesamt 5.881 Personen wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung berichtet; 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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Lymphadenopathie, Lymphadenitis, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit
Selten: Apathie, Nervosität, Unruhe, Hypersomnie, verändertes Traumverhalten, Gefühlschwankungen, unsicherer Gang, Fieberkrämpfe, Tremor

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Konjunktivitis
Selten: akute Konjunktivitis, vermehrter Tränenfluss, Lidödem, Irritationen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Ohrenscherzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Husten, Obstruktion der Nasen- und Atemwege, Rhinorrhoe
Selten: Sinusitis, Niesen, Lungenstauung, Nasenbluten, Rhinitis, pfeifendes Atemgeräusch, Bronchitis, Infektionen der Atemwege, Pneumonie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitlosigkeit

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektionen der oberen Atemwege
Gelegentlich: Influenza, Gastroenteritis, Otitis, Otitis media, Pharyngitis, Varizellen, virales Exanthem, Virusinfektion
Selten: Infektion, Candidiasis, grippeähnliche Erkrankung, nicht giftiger Biss/Stich

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Durchfall, Erbrechen
Selten: Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Hämatochezie (Blutstühle), Ulzera in der Mundhöhle

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ausschlag, masern- oder rötelnartiger Ausschlag, generalisierter varizellenartiger Ausschlag (im Mittel 5 Effloreszenzen)

Gelegentlich: Kontaktdermatitis, Windeldermatitis, Erythem, Miliaria rubra, Pruritus, Urtikaria

Selten: Gesichtsröte, Bläschen, atopische Dermatitis, Ekzem, Akne, Herpes simplex, Quaddeln, Quetschung, Dermatitis, Arzneimittlexanthem, Impetigo, Hautinfektion, Masern, Sonnenbrand

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Gliederschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen im Bereich der Hüfte, der Beine oder des Nackens, Steifheit

Gefäßerkrankungen

Selten: Extravasation

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle

Sehr häufig: Fieber

Häufig: Rötung, Ausschlag, Schmerz/ schmerzhaftes Spannung/Schmerzhaftigkeit, Schwellung und varizellenartiger Ausschlag (im Mittel 2 Effloreszenzen an der Injektionsstelle)

Gelegentlich: Asthenie/Müdigkeit; Ekchymose, Hämatom und Verhärtung an der Injektionsstelle; Unwohlsein

Selten: Ekzem, Erwärmung, Quaddeln, Verfärbung, Entzündung, Steifheit, Verletzung und raue/trockene Haut an der Injektionsstelle; Ödem/Schwellung, Schmerz/schmerzhaftes Spannung/Schmerzhaftigkeit; Wärmegefühl; Überwärmung; Einblutung durch Gefäßpunktion; abnorme Veränderung der Lippen

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Reizbarkeit

Gelegentlich: Weinen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen

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

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

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 Jahre (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:

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: generalisierter varizellenartiger Ausschlag (im Mittel 5 Effloreszenzen)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle

Sehr häufig: Fieber $\geq 37,7^\circ\text{C}$ (orale Messung); Erythem, Schmerzhaftigkeit und Schwellung an der Injektionsstelle

Häufig: Ausschlag an der Injektionsstelle, Pruritus, varizellenartiger Ausschlag (im Mittel 2 Effloreszenzen an der Injektionsstelle)

Gelegentlich: Ekchymose, Hämatom, Verhärtung, Taubheit und Erwärmung an der Injektionsstelle

Selten: Schweregefühl, Hyperpigmentierung, Steifheit

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.

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-Jahren, verglichen mit 77 Fällen pro 100.000 Personen-Jahren nach Varicella-Wildtyp-Infektion. Bei 1.652 geimpften Personen ab 13 Jahren wurden 2 Fälle von Herpes zoster berichtet. Alle 14 Fälle verliefen bland und ohne Folgeerscheinungen. Derzeit ist nicht bekannt, ob die Impfung mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Stamm Oka/Merck) einen Langzeiteffekt im Hinblick auf das Auftreten von Herpes zoster hat, insbesondere bei geimpften Personen mit Varicella-Wildtyp-Exposition.

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

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-II²) 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).

Klinische Studien nach der Zulassung

Die Kurzzeitverträglichkeit des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Stamm Oka/Merck) wurde in einer Post-Marketing-Studie bei etwa 86.000 geimpften Personen 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.

Post-Marketing-Beobachtung

Nach der Zulassung von VARIVAX wurde nur sehr selten ($< 1/10.000$) über folgende weitere Nebenwirkungen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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, aseptische Meningitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Pharyngitis; Pneumonitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Enzephalitis*; Pharyngitis, Pneumonie*, Herpes zoster*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle

Reizbarkeit

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaxie bei Personen mit oder ohne Allergie in der Anamnese

* 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 und **Klinische Studien nach der Zulassung**) Hinweise darauf, dass diese unerwünschten Ereignisse nach Impfung häufiger auftreten als bei Erkrankung durch den Varicella-Wildtyp.

Im Allgemeinen waren postvaksinale Hautausschläge, aus denen der Virusstamm Oka/Merck isoliert werden konnte, von leichter Form (siehe Abschnitt 5.1).

² Bezeichnung in Deutschland: MMR Triplovax®.

Übertragung

In seltenen Fällen kann das Impfvirus von Geimpften, die einen varizellenartigen Hautausschlag entwickeln, auf Kontaktpersonen übertragen werden (siehe Abschnitt 4.4). Drei derartige Fälle wurden seit Einführung des Produktes im Jahr 1995 dokumentiert (Stand Mai 2003). In diesem Zeitraum wurden mehr als 40 Millionen Dosen in Verkehr gebracht. Eine Übertragung des Virus durch Geimpfte ohne varizellenartigen Hautausschlag wurde zwar berichtet, konnte aber nicht bestätigt werden.

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: J07BK

Beurteilung der klinischen Wirksamkeit

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 Geimpften 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 Doppelblind-Studie 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 gegen historische 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 ≥ 300 , Körpertemperatur $\geq 37,8^\circ\text{C}$, orale Messung). Verglichen mit dem Anteil von 36 % schwerer Fälle nach Infektion mit Varicella-Wildtyp bei den ungeimpften historischen Kontrollen entspricht dies einem relativen Rückgang des Anteils schwerer Fälle von 95 %.

Die protektive Wirksamkeit wurde bei Personen ab 13 Jahren, die zwei Dosen im Abstand von 4 bis 8 Wochen erhielten, aufgrund des Schutzes nach Exposition innerhalb des Haushalts über einen Zeitraum von 6 bis 7 Jahren nach Impfung bewertet. Die klinische Effektivitätsrate lag zwischen ca. 80 und 100 %.

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 Doppelblind-Studie 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.

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 ≥ 5 gpELISA-Einheiten (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 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) 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 ≥ 5 gpELISA-Einheiten 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 ≥ 5 gpELISA-Einheiten 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) nach einer Impfdosis zwischen 73 und 100 %; 22 bis 80 % der Geimpften hatten Antikörpertiter ≥ 5 gpELISA-Einheiten.

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 ≥ 5 gpELISA-Einheiten.

Es gibt keine Daten zur Immunantwort nach Verabreichung von VARIVAX an **Personen ab 65 Jahre**, 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 folgenden Tabelle zusammengefasst.

	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-Antikörper-Titern ≥ 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

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-Antikörper-Titer nach der zweiten Dosis. Die VZV-Antikörper-Titer nach Verabreichung von 2 Dosen im Abstand von 3 bis 6 Jahren sind vergleichbar mit den VZV-Antikörper-Titern 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 (≥ 5 gpELISA-Einheiten/ml) lagen bei ungefähr 85 % nach der ersten Dosis und 100 % nach der zweiten Dosis; der GMT-Wert stieg nach der zweiten Dosis etwa um das 10-Fache (siehe Abschnitt 4.8 bzgl. Sicherheit).

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 (≥ 0,6 gpELISA-Einheiten) 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-Antikörper-Titern ≥ 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 Jahre

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 (≥ 0,6 gpELISA-Einheiten) 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.

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 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

Restmengen (in Spuren) aus der Herstellung (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4):

- Neomycin
- Restkomponenten von MRC-5-Zellen einschließlich DNA und Proteinen
- bovines Kälberserum aus dem MRC-5-Nährmedium

Lösungsmittel:

- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Der Impfstoff darf nur mit dem in Abschnitt 6.6 genannten Lösungsmittel rekonstituiert 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 bis +25 °C aufbewahrt werden.

Aufgelöster Impfstoff, der nicht innerhalb von 30 Minuten verwendet wurde, ist zu entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fläschchen mit Pulver

3-ml-Fläschchen (Glasart I) mit Stopfen aus Butylgummi und Flip-off-Verschluss (Aluminium).

Fertigspritze mit Lösungsmittel

1-ml-Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Chlorobutylgummi) und Verschlusskappe (Chlorobutylgummi), ohne Kanüle
1-ml-Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Chlorobutylgummi) und Verschlusskappe (Chlorobutylgummi), mit zwei beigegepackten Kanülen

1-ml-Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Chlorobutylgummi), mit Kanüle.

Packungsgrößen

1 Fläschchen und 1 Fertigspritze (mit oder ohne Kanüle bzw. mit zwei beigegepackten Kanülen).

10 Fläschchen und 10 Fertigspritzen (mit oder ohne Kanülen bzw. mit jeweils zwei beigegepackten Kanülen).

Nicht alle zugelassenen Packungsgrößen und Handelsformen müssen erhältlich sein.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Zubereitung des Impfstoffs:

Kontakt des Impfstoffs mit Desinfektionsmitteln vermeiden.

Der Impfstoff darf ausschließlich mit dem in der beigegepackten Fertigspritze enthaltenen Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden.

Den Handelsformen, die Fertigspritzen ohne Kanülen enthalten, können 2 separate Kanülen beige packt sein: die eine Kanüle dient zur Rekonstitution, die andere zur Injektion.

Bei Fertigspritzen ohne Kanülen wird eine Kanüle mit einer Viertelumdrehung (90°) fest auf die Fertigspritze aufgesetzt.

Der gesamte Inhalt der Spritze wird in das Fläschchen mit dem Pulver injiziert. Das Fläschchen wird vorsichtig geschwenkt, um den Inhalt vollständig aufzulösen. Die gesamte Menge des rekonstituierten Impfstoffs wird aus dem Fläschchen in dieselbe Spritze aufgezogen und subkutan oder intramuskulär verabreicht.

Der aufgelöste Impfstoff muss vor der Anwendung visuell auf Fremdpartikel und Veränderungen im Aussehen kontrolliert werden. Der Impfstoff darf nicht verabreicht werden, wenn Fremdpartikel enthalten sind oder wenn der Impfstoff nach der Rekonstitution keine klare farblose bis blassgelbe Flüssigkeit ist.

Für jede zu impfende Person ist eine neue sterile Fertigspritze und Kanüle zu verwenden, um die Übertragung von Krankheitserregern zu vermeiden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist gemäß den lokalen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur MSD GmbH
 Paul-Ehrlich-Str. 1
 69181 Leimen
 Telefon: 06224 594-0
 Telefax: 06224 594-33
 E-Mail: ISI@spmsd.com
 Internet: www.spmsd.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.02944.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.10.2003

10. STAND DER INFORMATION

August 2008

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. HINWEISE

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

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Situationen irrtümlicherweise als Impfhindernisse angesehen werden. Einzelheiten hierzu finden Sie in den jeweils aktuellen STIKO-Empfehlungen (Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.rki.de).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
 10831 Berlin