

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VARIVAX®¹
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
Varizellen-Lebendimpfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Impfstoff ist eine lyophilisierte Zubereitung eines lebenden, abgeschwächten Varicella-Virus (Stamm Oka/Merck).

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

Varicella-Virus*
(Stamm Oka/Merck) ≥ 1 350 PBE**

* gezüchtet auf humanen, diploiden Zellen (MRC-5)

** PBE = Plaque-bildende Einheiten

Sonstige Bestandteile siehe unter 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension.

Weißliches bis weißes Pulver und Lösungsmittel.

Nach Auflösung ist VARIVAX® eine klare, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Aktive Immunisierung gegen Varizellen (Windpocken) ab dem vollendeten 12. Lebensmonat.

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® ist im Rahmen der offiziellen Impfpfehlungen anzuwenden.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung****Dosierung**

Kleinkinder, Kinder und Jugendliche ab dem vollendeten 12. Lebensmonat bis zum vollendeten 13. Lebensjahr erhalten eine Dosis von 0,5 ml. VARIVAX® darf nicht vor dem vollendeten ersten Lebensjahr verabreicht werden.

Personen ab dem vollendeten 12. Lebensmonat bis zum vollendeten 13. Lebensjahr mit asymptomatischer HIV-Infektion [CDC Klasse 1] und einem altersspezifischen CD4⁺-T-Lymphozyten-Prozentanteil von ≥ 25 % sollten zwei Dosen von 0,5 ml im Abstand von 12 Wochen erhalten.

Jugendliche ab dem vollendeten 13. Lebensjahr und Erwachsene 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 Gabe der zweiten Dosis ausreichend geschützt.

Es sind Daten vorhanden, die eine Schutzwirkung 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 Schutzwirkung oder Immunantwort nach Verabreichung von VARIVAX® an seronegative Personen nach dem 65. Lebensjahr vor.

Art der Anwendung

Der Impfstoff ist **subkutan** in den Bereich des Deltamuskels (an der Außenseite des Oberarmes) oder in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels zu verabreichen.

NICHT INTRAVASAL INJIZIEREN.**4.3 Kontraindikationen**

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Varizellen-Impfstoff oder einem der sonstigen Bestandteile einschließlich Gelatine und Neomycin (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1)
- Hämatologische Erkrankungen, Leukämie, Lymphome gleich welcher Art oder andere maligne Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems
- Immunsuppressive Therapie (einschließlich hoher Kortikosteroiddosen)
- 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 größer bzw. einem altersspezifischen CD4⁺-T-Lymphozyten-Prozentanteil von < 25 % (siehe Abschnitt 4.4)
- Personen mit angeborener oder erblicher Immundefizienz in der Familienanamnese, es sei denn, die Immunkompetenz des potentiellen Impflings ist nachgewiesen
- Aktive, nicht behandelte Tuberkulose
- Erkrankungen mit Fieber > 38,5 °C; subfebrile Temperaturen (≤ 38,5 °C) sind jedoch keine Kontraindikation
- Schwangerschaft (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen als Injektion verabreichten Impfstoffen sollten für den Fall von seltenen

anaphylaktischen Reaktionen nach Gabe des Impfstoffes geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmaßnahmen bereit stehen.

Vor der Impfung von Frauen im gebärfähigen Alter muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Nach der Gabe 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 auch schützt VARIVAX® nicht alle geimpften Personen vollständig vor einer natürlichen Infektion mit Windpocken. In klinischen Studien wurde nur die Schutzwirkung 6 Wochen nach einer Einzeldosis bei Impflingen bis zum vollendeten 13. Lebensjahr bzw. 6 Wochen nach der zweiten Dosis bei Personen ab dem vollendeten 13. Lebensjahr untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Wie bei anderen Impfstoffen kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber dem Wirkstoff, einem der Hilfsstoffe oder auch den Spuren herstellungsbedingter Rückstände wie Gelatine und Neomycin, Restkomponenten von MRC-5-Zellen einschließlich DNA und Proteinen sowie Spuren von bovinem Kälberserum aus dem MRC-5-Nährmedium kommen.

Über Verträglichkeit und Wirksamkeit des Impfstoffes bei Impflingen ab dem vollendeten 12. Lebensmonat mit bekannter HIV-Infektion, mit oder ohne Anzeichen einer Immunsuppression, gibt es nur begrenzte Daten. Personen ab dem vollendeten 12. Lebensmonat bis zum vollendeten 13. Lebensjahr mit asymptomatischer HIV-Infektion [CDC Klasse 1] und einem altersspezifischen CD4⁺-T-Lymphozyten-Prozentanteil von ≥ 25 % können jedoch mit VARIVAX® geimpft werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nach der Impfung mit VARIVAX® sollten über einen Zeitraum von 6 Wochen keine Salicylsäure-haltigen Präparate eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Übertragung

In seltenen Fällen kann das Impfvirus von gesunden geimpften Personen, die einen Varizellen-artigen Ausschlag entwickeln, auf gesunde empfängliche, auf schwangere und immunsupprimierte Kontaktpersonen übertragen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Aus diesem Grund sollten Geimpfte Personen möglichst bis zu 6 Wochen nach der Impfung enge Kontakte mit empfänglichen Hochrisiko-Personen vermeiden.

Falls der Kontakt mit Hochrisiko-Personen nicht vermieden werden kann, sollte vor Verabreichung des Impfstoffes das potentielle Risiko einer Übertragung des Impfvirus gegenüber dem Risiko der Ansteckung mit dem Varicella-Wildtyp bzw. dessen Übertragung abgewogen werden.

Zu den empfänglichen Hochrisiko-Personen gehören:

- Immuninkompetente Personen (siehe Abschnitt 4.3).

¹ Eingetragenes Warenzeichen von Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA
Copyright © Merck & Co., Inc., 2002
Alle Rechte vorbehalten

- Schwangere Frauen ohne dokumentierte Windpocken-Anamnese oder ohne Laborbefunde, die eine frühere Infektion belegen.
- Neugeborene von Müttern ohne dokumentierte Windpocken-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 als Injektion verabreichte Impfstoffe oder Arzneimittel müssen in einer separaten Spritze und an unterschiedlichen Körperstellen verabreicht werden.

Gleichzeitige Gabe mit anderen Impfstoffen

VARIVAX® wurde Kleinkindern gleichzeitig an unterschiedlichen Körperstellen mit Masern-, Mumps- und 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. Abstände zu Impfungen mit inaktivierten Impfstoffen sind nicht notwendig.

Die gleichzeitige Gabe von VARIVAX® mit Vier-, Fünf- oder Sechsfachimpfstoffen, die Diphtherie-, Tetanus- und azelluläre Pertussis (DTaP)-Impfstoffe 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 andere Immunglobulin-Präparate, innerhalb eines Monats nach Gabe von VARIVAX® kann die Immunantwort auf den Impfstoff abschwächen und damit seine Schutzwirkung verringern. Die Verabreichung derartiger Produkte sollte daher während eines Monats nach der Impfung vermieden werden, es sei denn, die Gabe ist unbedingt erforderlich.

Nach Impfung mit VARIVAX® sollten über einen Zeitraum von 6 Wochen keine Salicylsäure-haltigen Präparate eingenommen werden, da nach der Anwendung von Salicylaten während einer natürlichen Varizellen-Infektion über das Auftreten des Reye-Syndroms berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine Studien mit dem Impfstoff bei schwangeren Frauen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob der Impfstoff bei Anwendung in der Schwangerschaft den Fötus schädigen oder die Fortpflanzungsfähigkeit

beeinträchtigen kann. Bei einer natürlichen Infektion mit Varizellen während der Schwangerschaft kann es jedoch zu Schädigungen des Fötus 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 werden. Nach der Gabe von VARIVAX® muss über einen Zeitraum von 3 Monaten sicher verhütet werden.

Stillzeit

Wegen des theoretisch möglichen Risikos einer Übertragung des Impfvirus von der Mutter auf den Säugling, wird die Gabe 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 das Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass VARIVAX® die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien

Allgemeines Verträglichkeitsprofil des Varizellen-Lebendimpfstoffes (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 offensichtlich kein erhöhtes Risiko von unerwünschten Ereignissen nach Gabe von VARIVAX®. Die Verträglichkeit des kühl-schrankstabilen Varizellen-Lebendimpfstoffes (Stamm Oka/Merck) war derjenigen von früheren Formulierungen vergleichbar.

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie mit 956 gesunden Personen im Alter von 12 Monaten bis 14 Jahre, von denen 914 nachweislich seronegativ gegen Varizellen waren, traten lediglich Schmerzen (26,7 % im Vergleich zu 18,1 %) und Rötung (5,7 % im Vergleich zu 2,4 %) an der Injektionsstelle sowie ein generalisierter Varizellen-artiger Hautausschlag (2,2 % im Vergleich zu 0,2 %) bei den Geimpften signifikant häufiger auf als in der Placebogruppe.

In klinischen Studien mit Kausalitätsbewertung an insgesamt 5 129 Impfungen wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung berichtet; dabei wurden die nachstehenden Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); *Häufig* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *Gelegentlich* ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$); *Selten* ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$)

Impflinge im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahre (1 Impfdosis):

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig:

Infektionen der oberen Atemwege

Gelegentlich:

Influenza, Gastroenteritis, Otitis, Otitis media, Pharyngitis, Varizellen, virales Exanthem, Virusinfektion

Selten:

Infektion, Candidiasis, Grippe-ähnliche Erkrankung, nicht giftiger Biss/Stich

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten:

Lymphadenopathie, Lymphadenitis, Thrombozytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich:

Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:

Reizbarkeit

Gelegentlich:

Weinen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen

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

Gefäßkrankungen

Selten:

Extravasation

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

Durchfall, Erbrechen

Selten:

Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Hämatochezie (Blutstühle), Ulcera in der Mundhöhle

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:

Ausschlag, Masern- oder Röteln-artiger Ausschlag, Varizellen-artiger Ausschlag

Gelegentlich:

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

Selten:

Gesichtsröte, Bläschen, atopische Dermatitis, Ekzem, Akne, Herpes simplex, Quaddeln, Quetschung, Dermatitis, Arzneimittelexanthem, Impetigo, Hautinfektion, Masern, Sonnenbrand

Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes

Selten:

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle

Sehr häufig:

Fieber

Häufig:

Rötung, Ausschlag, Schmerz/schmerzhaft Spannung/Schmerzhaftigkeit, Schwellung und Varizellen-artiger Ausschlag 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/schmerzhaft Spannung/Schmerzhaftigkeit; Wärmegefühl; Überwärmung; Einblutung durch Gefäßpunktion; abnorme Veränderung der Lippen

Über folgende, schwere unerwünschte Ereignisse wurde in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung von Personen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahre berichtet: Durchfall, Fieberkrämpfe, Fieber, postinfektiöse Arthritis, Erbrechen.

Bei gesunden **Impflingen ab 13 Jahren (die Mehrzahl erhielt 2 Dosen im Abstand von 4 bis 8 Wochen)** wurde mit Ausnahme der schweren unerwünschten Ereignisse keine Kausalitätsbewertung durchgeführt. In klinischen Studien (1 648 Impfungen) kam es jedoch in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung zu folgenden unerwünschten Ereignissen:

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:

generalisierter Varizellen-artiger Ausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle

Sehr häufig:

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

Häufig:

Ausschlag an der Injektionsstelle, Pruritus, Varizellen-artiger Ausschlag

Gelegentlich:

Ekchymose an der Injektionsstelle, Hämatom, Verhärtung, Taubheit, Erwärmung

Selten:

Schweregefühl, Hyperpigmentierung, Steifheit

Ältere Personen

Während der klinischen Prüfungen wurden keine Unterschiede in der Verträglichkeit des Impfstoffes 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 im Alter 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 leicht 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 Impfungen mit Varicella-Wildtyp-Exposition.

Gleichzeitige Gabe 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 % Fieber berichtet ($\geq 38,9^\circ\text{C}$, entsprechender oraler Messung, im Zeitraum 0 bis 42 Tage nach der Impfung).

Klinische Studien nach der Zulassung

Die Kurzzeitverträglichkeit des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Stamm Oka/Merck) wurde in einer Postmarketing-Studie bei etwa 86 000 Impfungen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahre und 3 600 Personen ab 13 Jahren über einen Zeitraum von 30 bzw. 60 Tagen nach Impfstoffgabe überprüft. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit der Impfung berichtet.

Postmarketing-Beobachtung

Nach der Zulassung von VARIVAX® wurde nur sehr selten ($< 1/10\ 000$) über folgende weitere Ereignisse in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung berichtet:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Enzephalitis*; Herpes zoster*

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaxie bei Personen mit oder ohne Allergie in der Anamnese

Erkrankungen des Nervensystems

Apoplexie; Krämpfe mit und ohne Fieber; Guillain-Barré-Syndrom; transverse Myelitis; Bell'sche Lähmung; Ataxie*; Schwindel/Benommenheit; Parästhesie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Pharyngitis; Pneumonie*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Stevens-Johnson-Syndrom; Erythema exsudativum multiforme; Schönlein-Henoch-

Purpura; sekundäre bakterielle Infektionen der Haut und der Weichteile, einschließlich Impetigo und Zellulitis

* Diese ausgewiesenen unerwünschten Ereignisse, die nach Gabe des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Stamm Oka/Merck) berichtet wurden, treten auch nach einer Infektion mit Varicella-Wildtyp auf. Es finden sich weder in Postmarketing-Studien noch in Postmarketing-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).

Übertragung

In seltenen Fällen kann das Impfvirus von Geimpften, die einen Varizellen-artigen 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 Varizellen-artigen Hautausschlag wurde zwar berichtet, konnte aber nicht gesichert werden.

4.9 Überdosierung

Über eine versehentliche Verabreichung von mehr als der empfohlenen Dosis des Varizellen-Lebendimpfstoffes (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 Langzeitfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virale Impfstoffe — Varicella-Viren

ATC-Code: J07BK

Beurteilung der klinischen Wirksamkeit

Gesunde Impflinge im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahre

In kombinierten klinischen Studien mit früheren Formulierungen des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Stamm Oka/Merck) in Dosen von ca. 1 000 bis 17 000 Plaque-bildenden Einheiten (PBE) war die Mehrheit der Impfungen nach einer Exposition mit dem Varicella-Wildtyp entweder vollständig gegen Windpocken geschützt oder erkrankte an einer leichteren Form.

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

² In Deutschland unter der Bezeichnung MMR Triplivax® im Handel.

- 1) in einer Placebo-kontrollierten 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 Impfungen 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 Schutzwirkung nach Verabreichung von zwei Dosen im Abstand von 4 bis 8 Wochen an **Personen ab 13 Jahren** wurde durch die Bewertung des Schutzes nach Exposition innerhalb des Haushalts über einen Zeitraum von 6 bis 7 Jahren nach der Impfung untersucht. 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 Placebo-kontrollierten Studie zur postexpositionellen Varizellen-Prophylaxe erkrankte 1 von 10 geimpften Kindern an Varizellen, im Vergleich zu 12 von 13 Kindern in der Placebo-Gruppe. In einer unkontrollierten Studie im Krankenhaus 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 Placebo-kontrollierte 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 Placebo-Gruppe typische Windpocken (60 bis 600 Effloreszenzen). Demnach könnte auch eine

Impfung 4 bis 5 Tage nach Exposition den Verlauf von Varizellen-Sekundärfällen abmildern.

Immunogenität des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Stamm Oka/Merck)

In klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Immunogenität des kühl-schrankstabilen Impfstoffes vergleichbar ist mit der früherer Formulierungen.

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

Humorale Immunantwort bei Impfungen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahre:

Serokonversion, basierend auf einer Nachweisgrenze, die im Allgemeinen $\geq 0,6$ gpELISA-Einheiten entspricht, wurde bei 98 % von 9 610 empfänglichen Impfungen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahre beobachtet, die Impfstoffdosen von 1 000 bis 50 000 PBE erhalten hatten. Varizellen-Antikörpertiter ≥ 5 gpELISA-Einheiten wurden bei etwa 83 % der Geimpften induziert.

Nach Verabreichung der kühl-schrankstabilen Formulierung von VARIVAX® (8 000 oder 25 000 PBE/Dosis) an 12 bis 23 Monate alte Kleinkinder 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 Gabe von 2 Dosen des Impfstoffes 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 Verabreichen von VARIVAX® an **Personen ab 65 Jahren**, die seronegativ auf Varicella-Zoster-Virus sind.

Beginn der Immunität

In einer klinischen Studie mit Impfungen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahre, die eine Einzeldosis (872 bis 8 715 PBE) des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Stamm Oka/Merck) erhielten, wurde die Kinetik der Antikörperbildung mittels eines Immunadhärenz-Hämagglutinations-Tests ausgewertet. Nach 2 Wochen waren 91 % (32/35) der Geimpften serokonvertiert, nach 4 Wochen 100 % (31/31).

Dauer der Immunität

Impfungen im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahre:

In klinischen Langzeitstudien mit gesunden Impfungen im Alter von 12 Monaten bis

12 Jahre, die eine Einzeldosis des Impfstoffes erhalten hatten, waren 1 Jahr nach der Impfung bei 99,1 % (3 092/3 120) Varizellen-Antikörper ($\geq 0,6$ 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).

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) 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 Gabe des Varizellen-Lebendimpfstoffes (Stamm Oka/Merck) ohne Varicella-Wildtyp-Exposition ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

Das Vorhandensein eines immunologischen Gedächtnisses konnte durch Verabreichung einer 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. Der geometrische Mittelwert vor Verabreichung der Auffrischimpfung betrug 25,7 gpELISA-Einheiten/ml und 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 Hilfsstoffe

Pulver:

- Saccharose
- hydrolisierte Gelatine
- Harnstoff
- Natriumchlorid
- Natriumglutamat
- wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat
- Kaliumdihydrogenphosphat
- Kaliumchlorid

Weitere Bestandteile sind die nachfolgend aufgeführten Spuren herstellungsbedingter Rückstände (siehe Abschnitt 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.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

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 Lagerungshinweise

Lagerung bei +2 °C bis +8 °C (im Kühlschrank). Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

Der Impfstoff sollte über die Dauer der Zubereitung und Anwendung insgesamt nicht länger als 30 Minuten bei +20 °C bis +25 °C aufbewahrt werden.

Nicht einfrieren.

Der Transport darf nur in lückenloser Kühlkette erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**Durchstechflasche**

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

Fertigspritze

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 beigepackten Kanülen

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

Packungsgrößen

1 Durchstechflasche und 1 Fertigspritze, ohne Kanüle

1 Durchstechflasche und 1 Fertigspritze, mit zwei beigepackten Kanülen

1 Durchstechflasche und 1 Fertigspritze, mit Kanüle

10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen, ohne Kanülen

10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen, mit jeweils zwei beigepackten Kanülen

10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen, mit Kanülen

Nicht alle zugelassenen Packungsgrößen und Handelsformen müssen erhältlich sein.

6.6 Hinweise für die Handhabung, Anwendung und Entsorgung**Hinweise zur Zubereitung des Impfstoffes:**

Kontakt des Impfstoffes mit Desinfektionsmitteln vermeiden.

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

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

Die jeweils verwendete Kanüle wird mit einer Viertelumdrehung fest auf die Fertigspritze aufgesetzt.

Zur Rekonstitution wird das in der Fertigspritze enthaltene Wasser für Injektionszwecke vollständig in die Durchstechflasche mit dem Pulver überführt und durch vorsichtiges Schütteln gründlich gemischt. Nach dem Auflösen wird der gesamte Inhalt der Durchstechflasche in dieselbe Fertigspritze aufgezogen und der Impfstoff subkutan verabreicht.

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

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 das Aussehen nicht mit dem in Abschnitt 3. beschriebenen übereinstimmt.

Für jeden Impfling 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. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Sanofi Pasteur MSD GmbH
Paul-Ehrlich-Str. 1
69181 Leimen
Telefon: 06224/594-0
Telefax: 06224/59433

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.02944.01.1

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

6.10.2003

10. STAND DER INFORMATION

März 2005

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. HINWEISE

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargen-Bezeichnung, sowie 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 Impfkommision 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