

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZOSTAVAX

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension  
Gürtelrose(Herpes zoster)-Lebendimpfstoff

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

Varicella-Zoster-Virus<sup>1</sup>, Stamm Oka/Merck (lebend, 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.

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Das Pulver liegt als weiße bis cremefarbene kompakte kristalline Masse vor. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

ZOSTAVAX ist indiziert zur Immunisierung von Personen ab 50 Jahren.

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

Dosierung

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

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

Art der Anwendung

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

**Nicht intravasal verabreichen.**

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung / vor der Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Anleitung zur Zubereitung des Impfstoffs vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

### *Kinder und Jugendliche*

ZOSTAVAX ist nicht indiziert zur Prävention einer primären Varicella-Infektion (Windpocken) und darf Kindern und Jugendlichen nicht verabreicht werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile des Impfstoffs oder einen der in Spuren vorhandenen Rückstände aus der Herstellung (z. B. Neomycin), (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1)
- Angeborene und erworbene Immundefizienz als Folge einer akuten oder chronischen Leukämie, eines Lymphoms, anderer Erkrankungen des Knochenmarks oder des lymphatischen Systems; Immundefizienz als Folge von HIV/AIDS; zelluläre Immundefizienz
- Immunsuppressive Therapie (einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden). ZOSTAVAX ist jedoch nicht kontraindiziert bei Personen unter topischer/inhalativer oder niedrig dosierter systemischer Kortikosteroidtherapie oder bei Personen unter Kortikosteroid-Substitutionstherapie (z. B. bei Nebenniereninsuffizienz)
- Aktive, unbehandelte Tuberkulose
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

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

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

Bei Fieber sollte die Impfung verschoben werden.

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

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

### *Übertragung*

Eine Übertragung des Impfvirus wurde in klinischen Studien mit ZOSTAVAX nicht berichtet. Post-Marketing-Erfahrungen mit Varizellen-Impfstoffen lassen jedoch vermuten, dass das Impfvirus in

seltenen Fällen von geimpften Personen mit varizellenartigem Exanthem auf empfängliche Kontaktpersonen (z. B. Varicella-Zoster-Virus [VZV]-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 VZV-Wildtyp auf eine empfängliche Kontaktperson zu übertragen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

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

##### Stillzeit

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

##### 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

Die Verträglichkeit von ZOSTAVAX wurde in klinischen Studien mit mehr als 20.000 Erwachsenen geprüft.

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

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

Die lokalen und systemischen Nebenwirkungen, die in dieser Untergruppe der SP-Studie nach Gabe des Impfstoffs signifikant häufiger berichtet wurden als nach Gabe von Placebo, werden in Tabelle 1 unter Abschnitt 4.8 b zusammengefasst. Die meisten dieser Nebenwirkungen wurden als leichter Natur beschrieben. In Tabelle 1 sind darüber hinaus unerwünschte Ereignisse, die im Rahmen der Post-Marketing-Beobachtung spontan gemeldet wurden, aufgeführt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### b. Tabellarische Zusammenfassung von unerwünschten Ereignissen

In Tabelle 1 sind impfstoffbezogene lokale und systemische Nebenwirkungen aufgeführt, die in der Untergruppe der SP-Studie in der Impfstoffgruppe signifikant häufiger aufgetreten waren als in der Placebogruppe.

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

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

Darüber hinaus werden in Tabelle 1 weitere unerwünschte Ereignisse aufgeführt, die im Rahmen der Post-Marketing-Beobachtung spontan gemeldet wurden. Da diese Ereignisse auf freiwilliger Basis von einer Population unbestimmter Größe gemeldet werden, ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse zuverlässig abzuschätzen oder einen Kausalzusammenhang mit der Verabreichung des Impfstoffs herzustellen. Deshalb werden diese unerwünschten Ereignisse in die Häufigkeitskategorie „nicht bekannt“ eingeordnet.

MedDRA-Organsystemklassen	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie (zervikal, axillär)	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Erkrankungen des	Übelkeit	Nicht bekannt**

Gastrointestinaltrakts		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem	Nicht bekannt**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgien, Myalgien	Nicht bekannt**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem <sup>†*</sup> , Schmerz/schmerzhafte Spannung <sup>†*</sup> , Schwellung <sup>†*</sup>	Sehr häufig
	Hämatom <sup>†</sup> , Pruritus <sup>†</sup> , Wärmegefühl <sup>†</sup>	Häufig
	Exanthem <sup>†</sup> , Urtikaria <sup>†</sup> , Fieber	Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Varizellen	Sehr selten

\* Mehrere Nebenwirkungen wurden gezielt abgefragt (Tag 0 bis Tag 4 nach der Impfung).

\*\* Unerwünschte Ereignisse aus der Post-Marketing-Beobachtung (Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

† Nebenwirkungen an der Injektionsstelle

#### 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: Viraler Impfstoff, ATC-Code: J07BK02

#### *Wirkmechanismus*

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

#### *Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von ZOSTAVAX*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Prävention von Herpes zoster mit schwerem Schmerz in der gesamten Studienpopulation*

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

### *Verringerung von Zoster-Schmerz (gemessen mittels 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. Der HZ kombinierte Schmerz-Score (definiert als Produkt aus Schwere und Dauer) betrug 89 % (95 % KI: [82 bis 97 %]) in der Impfstoffgruppe gegenüber 92 % (95 % KI: [87 bis 97 %]) in der Placebogruppe. Der Gebrauch von Analgetika war in beiden Studiengruppen ähnlich.

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

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

### *Immunogenität von ZOSTAVAX*

In der Shingles Prevention Study (SP-Studie) wurde die Immunantwort in einer Untergruppe untersucht (N = 1.395). ZOSTAVAX induzierte im Vergleich zu Placebo eine höhere VZV-spezifische Immunantwort 6 Wochen nach Impfung. Sowohl die VZV-Antikörperkonzentration als auch die T-Zell-Aktivität nahmen zu. Die VZV-Antikörperkonzentration wurde mit dem gpELISA gemessen (glycoprotein-enzyme-linked immunosorbent assay; 1,7-facher Anstieg, Geometric Mean Titer [GMT] von 479 im Vergleich zu 288 gpELISA Einheiten/ml,  $p < 0,001$ ). Die T-Zell-Aktivität wurde mit dem IFN- $\gamma$ -ELISPOT gemessen (VZV-interferon-gamma enzyme-linked immunospot assay; 2,2-facher Anstieg, Geometric Mean Count [GMC] von 70 vs. 32 spotbildende Zellen pro Million peripherer Monozyten [SFC/10<sup>6</sup>PBMCs],  $p < 0,001$ ). Die Untersuchung 4 Wochen nach der Impfung ergab, dass die Immunogenität der jetzigen kühl-schrankstabilen Formulierung vergleichbar war mit der Immunogenität der früheren tiefgekühlten Formulierung von ZOSTAVAX.

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

### *Immunogenität nach gleichzeitiger Verabreichung von Grippe-Impfstoff*

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

In einer doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie erhielten 473 Erwachsene ab 60 Jahren randomisiert eine Dosis ZOSTAVAX, entweder gleichzeitig (N = 237) oder nicht gleichzeitig mit einem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (N = 236). Die Antikörperkonzentration nach gleichzeitiger Verabreichung, gemessen 4 Wochen nach der Impfung, entsprach nicht der

Antikörperkonzentration nach nicht gleichzeitiger Verabreichung (GMTs von 338 im Vergleich zu 484 gpELISA Einheiten/ml; GMT-Quotient = 0,70 (95 % KI: [0,61; 0,80])). Die Antikörperkonzentration, gemessen 4 Wochen nach der Impfung, stieg um das 1,9-Fache nach gleichzeitiger Verabreichung (95 % KI: [1,7; 2,1]; sie entsprach somit dem vordefinierten Akzeptanzkriterium) und im Vergleich um das 3,1-Fache nach nicht gleichzeitiger Verabreichung (95 % KI: [2,8; 3,5]). Die GMTs für die Antigene des 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffs waren in beiden Gruppen ähnlich. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Sicherheitsprofilen nach gleichzeitiger und nach nicht gleichzeitiger Verabreichung von ZOSTAVAX und dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff. Allerdings traten Kopfschmerzen und durch den Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff bedingtes Erythem und Schwellung an der Injektionsstelle nach gleichzeitiger Verabreichung häufiger auf.

#### *Immunogenität bei Personen mit Herpes zoster in der Anamnese*

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

#### *Wiederimpfung*

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

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

#### *Patienten mit Immundefizienz*

Patienten mit Immundefizienz wurden in die Studien nicht eingeschlossen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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 beschriebenen Daten hinausgehen und die im Hinblick auf die klinische Sicherheit relevant sind.

# **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

### *Pulver:*

Saccharose

Hydrolysierte Gelatine

Natriumchlorid

Kaliumdihydrogenphosphat

Kaliumchlorid

Natriumglutamat  
Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Harnstoff

*Lösungsmittel:*

Wasser für Injektionszwecke

## **6.2 Inkompatibilitäten**

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

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate

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

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Impfstoffs siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Pulver in einem Fläschchen (Glas) mit einem Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Flip-off-Verschluss (Aluminium) und Lösungsmittel in einem Fläschchen (Glas) mit Stopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und Flip-off-Verschluss (Aluminium) in Packungsgrößen zu 1x1 und 10x1 Impfdosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Kontakt mit Desinfektionsmitteln vermeiden.

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

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

### *Anleitung zur Rekonstitution*

Der gesamte Inhalt des Lösungsmittelfläschchens wird in einer Spritze aufgezogen. Das Lösungsmittel wird vollständig in das Fläschchen mit dem lyophilisierten Impfstoff injiziert. Bitte vorsichtig schwenken, um den Inhalt gründlich zu mischen. Die gesamte Menge des rekonstituierten Impfstoffs wird dann wieder in die Injektionsspritze aufgezogen.

**Es wird empfohlen, den Impfstoff unmittelbar nach der Rekonstitution anzuwenden, um einen Wirksamkeitsverlust zu vermeiden. Wird der rekonstituierte Impfstoff nicht innerhalb von 30 Minuten verabreicht, muss er verworfen werden.**

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

{TT/MM/JJJJ}

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZOSTAVAX

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

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

Varicella-Zoster-Virus<sup>1</sup>, Stamm Oka/Merck (lebend, 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.

Sonstige Bestandteile: Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Das Pulver liegt als weiße bis cremefarbene kompakte kristalline Masse vor. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

ZOSTAVAX ist indiziert zur Immunisierung von Personen ab 50 Jahren.

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

Dosierung

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

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

Art der Anwendung

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

**Nicht intravasal verabreichen.**

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung / vor der Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Anleitung zur Zubereitung des Impfstoffs vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

### *Kinder und Jugendliche*

ZOSTAVAX ist nicht indiziert zur Prävention einer primären Varicella-Infektion (Windpocken) und darf Kindern und Jugendlichen nicht verabreicht werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile des Impfstoffs oder einen der in Spuren vorhandenen Rückstände aus der Herstellung (z. B. Neomycin), (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1)
- Angeborene und erworbene Immundefizienz als Folge einer akuten oder chronischen Leukämie, eines Lymphoms, anderer Erkrankungen des Knochenmarks oder des lymphatischen Systems; Immundefizienz als Folge von HIV/AIDS; zelluläre Immundefizienz
- Immunsuppressive Therapie (einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden). ZOSTAVAX ist jedoch nicht kontraindiziert bei Personen unter topischer/inhalativer oder niedrig dosierter systemischer Kortikosteroidtherapie oder bei Personen unter Kortikosteroid-Substitutionstherapie (z. B. bei Nebenniereninsuffizienz)
- Aktive, unbehandelte Tuberkulose
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

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

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

Bei Fieber sollte die Impfung verschoben werden.

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

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

### *Übertragung*

Eine Übertragung des Impfvirus wurde in klinischen Studien mit ZOSTAVAX nicht berichtet. Post-Marketing-Erfahrungen mit Varizellen-Impfstoffen lassen jedoch vermuten, dass das Impfvirus in seltenen Fällen von geimpften Personen mit varizellenartigem Exanthem auf empfängliche Kontaktpersonen (z. B. Varicella-Zoster-Virus [VZV]-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 VZV-Wildtyp auf eine empfängliche Kontaktperson zu übertragen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

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

##### Stillzeit

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

##### 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

Die Verträglichkeit von ZOSTAVAX wurde in klinischen Studien mit mehr als 20.000 Erwachsenen geprüft.

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

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

Die lokalen und systemischen Nebenwirkungen, die in dieser Untergruppe der SP-Studie nach Gabe des Impfstoffs signifikant häufiger berichtet wurden als nach Gabe von Placebo, werden in Tabelle 1 unter Abschnitt 4.8 b zusammengefasst. Die meisten dieser Nebenwirkungen wurden als leichter Natur beschrieben. In Tabelle 1 sind darüber hinaus unerwünschte Ereignisse, die im Rahmen der Post-Marketing-Beobachtung spontan gemeldet wurden, aufgeführt.

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

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

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

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

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

In weiteren klinischen Studien, in denen ZOSTAVAX bei Probanden ab 50 Jahren untersucht wurde, einschließlich einer Studie, in der gleichzeitig ein inaktivierter Grippe-Impfstoff verabreicht wurde,

entsprach das Verträglichkeitsprofil generell dem Profil der Untergruppe der SP-Studie, in der unerwünschte Ereignisse erfasst wurden. Jedoch wurde in diesen Studien häufiger über lokale Nebenwirkungen leichter bis mäßiger Natur bei Probanden von 50 bis 59 Jahren im Vergleich zu Probanden ab 60 Jahren berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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

#### b. Tabellarische Zusammenfassung von unerwünschten Ereignissen

In Tabelle 1 sind impfstoffbezogene lokale und systemische Nebenwirkungen aufgeführt, die in der Untergruppe der SP-Studie in der Impfstoffgruppe signifikant häufiger aufgetreten waren als in der Placebogruppe.

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

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

Darüber hinaus werden in Tabelle 1 weitere unerwünschte Ereignisse aufgeführt, die im Rahmen der Post-Marketing-Beobachtung spontan gemeldet wurden. Da diese Ereignisse auf freiwilliger Basis von einer Population unbestimmter Größe gemeldet werden, ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse zuverlässig abzuschätzen oder einen Kausalzusammenhang mit der Verabreichung des Impfstoffs herzustellen. Deshalb werden diese unerwünschten Ereignisse in die Häufigkeitskategorie „nicht bekannt“eingeordnet.

MedDRA-Organsystemklassen	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie (zervikal, axillär)	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Nicht bekannt**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem	Nicht bekannt**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgien, Myalgien	Nicht bekannt**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem <sup>†*</sup> , Schmerz/schmerzhaftes Spannung <sup>†*</sup> , Schwellung <sup>†*</sup>	Sehr häufig
	Hämatom <sup>†</sup> , Pruritus <sup>†</sup> , Wärmegefühl <sup>†</sup>	Häufig
	Exanthem <sup>†</sup> , Urtikaria <sup>†</sup> , Fieber	Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Varizellen	Sehr selten

\* Mehrere Nebenwirkungen wurden gezielt abgefragt (Tag 0 bis Tag 4 nach der Impfung).

\*\* Unerwünschte Ereignisse aus der Post-Marketing-Beobachtung (Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

† Nebenwirkungen an der Injektionsstelle

## 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: Viraler Impfstoff, ATC-Code: J07BK02

#### *Wirkmechanismus*

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

#### *Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von ZOSTAVAX*

Verglichen mit der Placebogruppe reduzierte sich die Zahl der Zoster-Erkrankungen und postherpetischen Neuralgien (PHN) in der ZOSTAVAX-Gruppe signifikant. Darüber hinaus reduzierte ZOSTAVAX signifikant den Zoster-Schmerz, gemessen mittels der Herpes zoster (HZ)-

Schmerz-Skala zur Ausprägung der Beschwerden (Burden of Illness [BOI]), (Ergebnisse und Definition siehe Tabelle 1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Prävention von Herpes zoster mit schwerem Schmerz in der gesamten Studienpopulation*

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

*Verringerung von Zoster-Schmerz (gemessen mittels 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. Der HZ kombinierte Schmerz-Score (definiert als Produkt aus Schwere und Dauer) betrug 89 % (95 % KI: [82 bis 97 %]) in der Impfstoffgruppe gegenüber 92 % (95 % KI: [87 bis 97 %]) in der Placebogruppe. Der Gebrauch von Analgetika war in beiden Studiengruppen ähnlich.

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

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

*Immunogenität von ZOSTAVAX*

In der Shingles Prevention Study (SP-Studie) wurde die Immunantwort in einer Untergruppe untersucht (N = 1.395). ZOSTAVAX induzierte im Vergleich zu Placebo eine höhere VZV-spezifische Immunantwort 6 Wochen nach Impfung. Sowohl die VZV-Antikörperkonzentration als auch die T-Zell-Aktivität nahmen zu. Die VZV-Antikörperkonzentration wurde mit dem gpELISA gemessen (glycoprotein-enzyme-linked immunosorbent assay; 1,7-facher Anstieg, Geometric Mean Titer [GMT] von 479 im Vergleich zu 288 gpELISA Einheiten/ml,  $p < 0,001$ ). Die T-Zell-Aktivität wurde mit dem IFN- $\gamma$ -ELISPOT gemessen (VZV-interferon-gamma enzyme-linked immunospot assay; 2,2-facher Anstieg, Geometric Mean Count [GMC] von 70 vs. 32 spotbildende Zellen pro Million peripherer Monozyten [SFC/10<sup>6</sup>PBMCs],  $p < 0,001$ ). 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.

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

*Immunogenität nach gleichzeitiger Verabreichung von Grippe-Impfstoff*

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

In einer doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie erhielten 473 Erwachsene ab 60 Jahren randomisiert eine Dosis ZOSTAVAX, entweder gleichzeitig (N = 237) oder nicht gleichzeitig mit einem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (N = 236). Die Antikörperkonzentration nach gleichzeitiger Verabreichung, gemessen 4 Wochen nach der Impfung, entsprach nicht der Antikörperkonzentration nach nicht gleichzeitiger Verabreichung (GMTs von 338 im Vergleich zu 484 gpELISA Einheiten/ml; GMT-Quotient = 0,70 (95 % KI: [0,61; 0,80])). Die Antikörperkonzentration, gemessen 4 Wochen nach der Impfung, stieg um das 1,9-Fache nach gleichzeitiger Verabreichung (95 % KI: [1,7; 2,1]; sie entsprach somit dem vordefinierten Akzeptanzkriterium) und im Vergleich um das 3,1-Fache nach nicht gleichzeitiger Verabreichung (95 % KI: [2,8; 3,5]). Die GMTs für die Antigene des 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffs waren in beiden Gruppen ähnlich. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Sicherheitsprofilen nach gleichzeitiger und nach nicht gleichzeitiger Verabreichung von ZOSTAVAX und dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff. Allerdings traten Kopfschmerzen und durch den Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff bedingtes Erythem und Schwellung an der Injektionsstelle nach gleichzeitiger Verabreichung häufiger auf.

#### *Immunogenität bei Personen mit Herpes zoster in der Anamnese*

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

#### *Wiederimpfung*

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

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

#### *Patienten mit Immundefizienz*

Patienten mit Immundefizienz wurden in die Studien nicht eingeschlossen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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 beschriebenen Daten hinausgehen und die im Hinblick auf die klinische Sicherheit relevant sind.

# **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Pulver:*

Saccharose

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

*Lösungsmittel:*

Wasser für Injektionszwecke

## **6.2 Inkompatibilitäten**

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

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate

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

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Impfstoffs siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Pulver in einem Fläschchen (Glas) mit einem Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Flip-off-Verschluss (Aluminium) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und Verschlusskappe (Styrol-Butadien-Kautschuk) mit einer oder zwei beigegepackten Kanülen in Packungsgrößen zu 1x1, 10x1 und 20x1 Impfdosis.

Pulver in einem Fläschchen (Glas) mit einem Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Flip-off-Verschluss (Aluminium) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und Verschlusskappe (Styrol-Butadien-Kautschuk), ohne Kanüle, in Packungsgrößen zu 1x1, 10x1 und 20x1 Impfdosis.

Pulver in einem Fläschchen (Glas) mit einem Stopfen (Butyl-Kautschuk) und einem Flip-off-Verschluss (Aluminium) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und Nadelschutz (Naturkautschuk) in Packungsgrößen zu 1x1 und 10x1 Impfdosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Kontakt mit Desinfektionsmitteln vermeiden.

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

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

#### *Anleitung zur Rekonstitution*

Enthält die Packung zwei separate Kanülen, wird eine Kanüle zur Rekonstitution und die zweite Kanüle zur Verabreichung des Impfstoffs verwendet.

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

**Es wird empfohlen, den Impfstoff unmittelbar nach der Rekonstitution anzuwenden, um einen Wirksamkeitsverlust zu vermeiden. Wird der rekonstituierte Impfstoff nicht innerhalb von 30 Minuten verabreicht, muss er verworfen werden.**

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

{TT/MM/JJJJ}

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS  
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER  
HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
  
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS  
UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Merck Sharp & Dohme Corp.  
Sumneytown Pike  
West Point  
Pennsylvania 19486  
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN  
GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN  
UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

*Pharmakovigilanz-System*

Der Zulassungsinhaber hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung beschrieben – etabliert und funktionsfähig ist, bevor und solange sich das Produkt in Verkehr befindet.

*Risiko-Management-Plan*

Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich, die Studien und weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie in dem Pharmakovigilanz-Plan mit Modul 1.8.2 des Zulassungsantrages eingereichten Risiko-Management-Plans (RMP) der Version 4 und in allen folgenden mit dem CHMP abgestimmten Aktualisierungen des RMP beschrieben, durchzuführen.

Gemäß den CHMP Richtlinien zu Risiko-Management-Systemen für Arzneimittel, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, soll der aktualisierte RMP gleichzeitig mit dem nächsten regelmäßig aktualisierten Bericht über die Unbedenklichkeit eines Arzneimittels (PSUR) eingereicht werden.

Darüber hinaus soll eine aktualisierte Version des RMP eingereicht werden:

- wenn neue Informationen vorliegen, die Auswirkungen auf die derzeitigen Sicherheitsspezifikationen, auf den Pharmakovigilanz-Plan oder auf Aktivitäten zur Risikominimierung haben können
- innerhalb von 60 Tagen nach Erreichen eines wichtigen Meilensteins (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung)
- auf Verlangen der Europäischen Arzneimittel-Agentur.

Staatliche Chargenfreigabe: Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG geänderte Fassung wird die staatliche Chargenfreigabe von einem staatlichen Labor oder einem zu diesem Zweck autorisierten Labor vorgenommen.

Der Zulassungsinhaber wird weiterhin 6-monatliche PSURs einreichen, bis der CHMP andere Abstände für die PSUR-Einreichung festlegt.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ZOSTAVAX – Pulver in einem Fläschchen und Lösungsmittel in einem Fläschchen – Packung mit 1x1 Dosis, Packung mit 10x1 Dosis**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZOSTAVAX

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension  
Gürtelrose(Herpes zoster)-Lebendimpfstoff

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

Varicella-Zoster-Virus, Stamm Oka/Merck (lebend, attenuiert)  $\geq 19.400$  PBE\*

\*PBE: Plaquebildende Einheiten

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, hydrolysierte Gelatine, Harnstoff, Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Natriumglutamat, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat, Natriumhydroxid

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Packung mit 1 Einzeldosis-Fläschchen (Pulver) + 1 Einzeldosis-Fläschchen (Lösungsmittel)

Packung mit 10 Einzeldosis-Fläschchen (Pulver) + 10 Einzeldosis-Fläschchen (Lösungsmittel)

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutan verabreichen.

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

#### **9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

KÜHL AUFBEWAHREN UND TRANSPORTIEREN. Nicht einfrieren. Fläschchen mit Pulver in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Auflösen muss der Impfstoff entweder umgehend oder innerhalb von 30 Minuten verwendet werden (max. Lagertemperatur 20 °C – 25 °C).

#### **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Hinweise zur Entsorgung von Arzneimitteln, die nicht mehr benötigt werden, sind in der Gebrauchsinformation enthalten.

#### **11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

#### **12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/341/001 – Packung mit 1x1 Dosis  
EU/1/06/341/002 – Packung mit 10x1 Dosis

#### **13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

#### **14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

#### **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

#### **16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Gemäß dem Leitfaden bezüglich Braille-Anforderungen für Etikettierung und Gebrauchsinformation (Artikel 56a der EU-Richtlinie 2001/83/EC in der geänderten Fassung) muss der Produktname auf der Produktverpackung nicht in Braille angegeben werden, wenn die Verabreichung medizinischen

Fachkreisen vorbehalten ist, z. B. ist es bei Impfstoffen nicht erforderlich, den Produktnamen in Braille-Schrift anzugeben.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FLÄSCHCHEN MIT PULVER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ZOSTAVAX  
Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Dosis

**6. WEITERE ANGABEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FLÄSCHCHEN MIT LÖSUNGSMITTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für ZOSTAVAX  
Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Dosis

**6. WEITERE ANGABEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ZOSTAVAX – Pulver in einem Fläschchen und Lösungsmittel in einer Fertigspritze mit feststehender Kanüle – Packung mit 1x1 Dosis, Packung mit 10x1 Dosis**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZOSTAVAX

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

### **2. WIRKSTOFF(E)**

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

Varicella-Zoster-Virus, Stamm Oka/Merck (lebend, attenuiert)  $\geq 19.400$  PBE\*

\*PBE: Plauebildende Einheiten

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Saccharose, hydrolysierte Gelatine, Harnstoff, Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Natriumglutamat, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat, Natriumhydroxid

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Packung mit 1 Einzeldosis-Fläschchen (Pulver) + 1 Fertigspritze mit feststehender Kanüle (Lösungsmittel)

Packung mit 10 Einzeldosis-Fläschchen (Pulver) + 10 Fertigspritzen mit feststehender Kanüle (Lösungsmittel)

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutan verabreichen.

Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

KÜHL AUFBEWAHREN UND TRANSPORTIEREN. Nicht einfrieren. Fläschchen mit Pulver in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Auflösen muss der Impfstoff entweder umgehend oder innerhalb von 30 Minuten verwendet werden (max. Lagertemperatur 20 °C – 25 °C).

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Hinweise zur Entsorgung von Arzneimitteln, die nicht mehr benötigt werden, sind in der Gebrauchsinformation enthalten.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/341/003 – Packung mit 1x1 Dosis  
EU/1/06/341/004 – Packung mit 10x1 Dosis

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Gemäß dem Leitfaden bezüglich Braille-Anforderungen für Etikettierung und Gebrauchsinformation (Artikel 56a der EU-Richtlinie 2001/83/EC in der geänderten Fassung) muss der Produktname auf der Produktverpackung nicht in Braille angegeben werden, wenn die Verabreichung medizinischen Fachkreisen vorbehalten ist, z. B. ist es bei Impfstoffen nicht erforderlich, den Produktnamen in Braille-Schrift anzugeben.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ZOSTAVAX – Pulver in einem Fläschchen und Lösungsmittel in einer Fertigspritze ohne Kanüle  
– Packung mit 1x1 Dosis, Packung mit 10x1 Dosis, Packung mit 20x1 Dosis**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZOSTAVAX

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

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

Varicella-Zoster-Virus, Stamm Oka/Merck (lebend, attenuiert)  $\geq 19.400$  PBE\*

\*PBE: Plauebildende Einheiten

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, hydrolysierte Gelatine, Harnstoff, Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat,  
Kaliumchlorid, Natriumglutamat, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat, Natriumhydroxid

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Packung mit 1 Einzeldosis-Fläschchen (Pulver) + 1 Fertigspritze ohne Kanüle (Lösungsmittel)  
Packung mit 10 Einzeldosis-Fläschchen (Pulver) + 10 Fertigspritzen ohne Kanülen (Lösungsmittel)  
Packung mit 20 Einzeldosis-Fläschchen (Pulver) + 20 Fertigspritzen ohne Kanülen (Lösungsmittel)

### 5. Hinweise zur und ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutan verabreichen.  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

KÜHL AUFBEWAHREN UND TRANSPORTIEREN. Nicht einfrieren. Fläschchen mit Pulver in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Auflösen muss der Impfstoff entweder umgehend oder innerhalb von 30 Minuten verwendet werden (max. Lagertemperatur 20 °C – 25 °C).

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Hinweise zur Entsorgung von Arzneimitteln, die nicht mehr benötigt werden, sind in der Gebrauchsinformation enthalten.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU1/06/341/005 – Packung mit 1x1 Dosis  
EU/1/06/341/006 – Packung mit 10x1 Dosis  
EU/1/06/341/007 – Packung mit 20x1 Dosis

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Gemäß dem Leitfaden bezüglich Braille-Anforderungen für Etikettierung und Gebrauchsinformation (Artikel 56a der EU-Richtlinie 2001/83/EC in der geänderten Fassung) muss der Produktname auf der Produktverpackung nicht in Braille angegeben werden, wenn die Verabreichung medizinischen Fachkreisen vorbehalten ist, z. B. ist es bei Impfstoffen nicht erforderlich, den Produktnamen in Braille-Schrift anzugeben.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ZOSTAVAX – Pulver in einem Fläschchen und Lösungsmittel in einer Fertigspritze mit 1 beigepackten Kanüle – Packung mit 1x1 Dosis, Packung mit 10x1 Dosis, Packung mit 20x1 Dosis**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZOSTAVAX

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

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

Varicella-Zoster-Virus, Stamm Oka/Merck (lebend, attenuiert)  $\geq 19.400$  PBE\*

\*PBE: Plauebildende Einheiten

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, hydrolysierte Gelatine, Harnstoff, Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Natriumglutamat, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat, Natriumhydroxid

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Packung mit 1 Einzeldosis-Fläschchen (Pulver) + 1 Fertigspritze (Lösungsmittel) + 1 beigepackte Kanüle

Packung mit 10 Einzeldosis-Fläschchen (Pulver) + 10 Fertigspritzen (Lösungsmittel) + 10 beigepackte Kanülen

Packung mit 20 Einzeldosis-Fläschchen (Pulver) + 20 Fertigspritzen (Lösungsmittel) + 20 beigepackte Kanülen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutan verabreichen.

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

KÜHL AUFBEWAHREN UND TRANSPORTIEREN. Nicht einfrieren. Fläschchen mit Pulver in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Auflösen muss der Impfstoff entweder umgehend oder innerhalb von 30 Minuten verwendet werden (max. Lagertemperatur 20 °C – 25 °C).

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Hinweise zur Entsorgung von Arzneimitteln, die nicht mehr benötigt werden, sind in der Gebrauchsinformation enthalten.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/06/341/008 – Packung mit 1x1 Dosis  
EU/1/06/341/009 – Packung mit 10x1 Dosis  
EU/1/06/341/010 – Packung mit 20x1 Dosis

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## 16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Gemäß dem Leitfaden bezüglich Braille-Anforderungen für Etikettierung und Gebrauchsinformation (Artikel 56a der EU-Richtlinie 2001/83/EC in der geänderten Fassung) muss der Produktname auf der Produktverpackung nicht in Braille angegeben werden, wenn die Verabreichung medizinischen Fachkreisen vorbehalten ist, z. B. ist es bei Impfstoffen nicht erforderlich, den Produktnamen in Braille-Schrift anzugeben.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ZOSTAVAX – Pulver in einem Fläschchen und Lösungsmittel in einer Fertigspritze mit 2 beige packten Kanülen – Packung mit 1x1 Dosis, Packung mit 10x1 Dosis, Packung mit 20x1 Dosis**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZOSTAVAX

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

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

Varicella-Zoster-Virus, Stamm Oka/Merck (lebend, attenuiert)  $\geq 19.400$  PBE\*

\*PBE: Plaue bildende Einheiten

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Saccharose, hydrolysierte Gelatine, Harnstoff, Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Natriumglutamat, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat, Natriumhydroxid

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Packung mit 1 Einzeldosis-Fläschchen (Pulver) + 1 Fertigspritze (Lösungsmittel) + 2 beige packte Kanülen

Packung mit 10 Einzeldosis-Fläschchen (Pulver) + 10 Fertigspritzen (Lösungsmittel) + 20 beige packte Kanülen

Packung mit 20 Einzeldosis-Fläschchen (Pulver) + 20 Fertigspritzen (Lösungsmittel) + 40 beige packte Kanülen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutan verabreichen.

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

KÜHL AUFBEWAHREN UND TRANSPORTIEREN. Nicht einfrieren. Fläschchen mit Pulver in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Auflösen muss der Impfstoff entweder umgehend oder innerhalb von 30 Minuten verwendet werden (max. Lagertemperatur 20 °C – 25 °C).

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Hinweise zur Entsorgung von Arzneimitteln, die nicht mehr benötigt werden, sind in der Gebrauchsinformation enthalten.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU 1/06/341/011 – Packung mit 1x1 Dosis  
EU/1/06/341/012 – Packung mit 10x1 Dosis  
EU/1/06/341/013 – Packung mit 20x1 Dosis

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## 16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Gemäß dem Leitfaden bezüglich Braille-Anforderungen für Etikettierung und Gebrauchsinformation (Artikel 56a der EU-Richtlinie 2001/83/EC in der geänderten Fassung) muss der Produktname auf der Produktverpackung nicht in Braille angegeben werden, wenn die Verabreichung medizinischen Fachkreisen vorbehalten ist, z. B. ist es bei Impfstoffen nicht erforderlich, den Produktnamen in Braille-Schrift anzugeben.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FLÄSCHCHEN MIT PULVER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ZOSTAVAX  
Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Dosis

**6. WEITERE ANGABEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE MIT LÖSUNGSMITTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für ZOSTAVAX  
Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Dosis

**6. WEITERE ANGABEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### ZOSTAVAX

#### Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension Gürtelrose(Herpes zoster)-Lebendimpfstoff

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit diesem Impfstoff geimpft werden.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist ZOSTAVAX und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von ZOSTAVAX beachten?
3. Wie wird ZOSTAVAX verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ZOSTAVAX aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST ZOSTAVAX UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

ZOSTAVAX ist ein Impfstoff, der angewendet wird zur Vorbeugung gegen Gürtelrose (Zoster) und gürtelrosebedingte postherpetische Neuralgie (PHN); das ist ein lang anhaltender Nervenschmerz nach einer Gürtelrose.

ZOSTAVAX wird angewendet zur Impfung von Personen ab 50 Jahren.

ZOSTAVAX kann nicht zur Behandlung einer bestehenden Gürtelrose oder zur Behandlung von Schmerz bei bestehender Gürtelrose verwendet werden.

#### **Informationen über Gürtelrose**

##### **Was ist Gürtelrose?**

Gürtelrose ist ein schmerzhafter Ausschlag mit Bläschen. In der Regel betrifft er nur eine Körperregion und kann mehrere Wochen andauern. Der Ausschlag kann zu starkem und lang anhaltendem Schmerz führen und Narben hinterlassen. Seltener können bakterielle Infektionen der Haut, Schwäche, Muskellähmung und Einschränkung des Hör- oder Sehvermögens auftreten. Die Gürtelrose wird von dem gleichen Virus ausgelöst, das auch Windpocken verursacht. Nach einer Windpocken-Erkrankung verbleibt das Virus, das die Windpocken ausgelöst hat, in den Nervenzellen Ihres Körpers. Manchmal wird das Virus nach vielen Jahren wieder aktiv und verursacht Gürtelrose.

##### **Was ist postherpetische Neuralgie (PHN)?**

Nachdem die Gürtelrose-Bläschen abgeheilt sind, kann der Schmerz über Monate oder Jahre andauern und sehr stark sein. Dieser lang anhaltende Nervenschmerz wird postherpetische Neuralgie oder PHN genannt.

### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON ZOSTAVAX BEACHTEN?**

**ZOSTAVAX darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen einen Bestandteil von ZOSTAVAX (zum Beispiel Neomycin) sind (einschließlich der unter „sonstige Bestandteile“ aufgelisteten Inhaltsstoffe – siehe Abschnitt 6. WEITERE INFORMATIONEN – Was ZOSTAVAX enthält)
- wenn Sie an einer Erkrankung des Blutes oder an einer Krebsart leiden, die das körpereigene Abwehrsystem beeinträchtigt
- wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie ein geschwächtes körpereigenes Abwehrsystem als Folge einer Erkrankung, einer Arzneimittelbehandlung oder einer sonstigen Behandlung haben
- wenn Sie an aktiver, nicht behandelter Tuberkulose leiden
- wenn Sie schwanger sind (siehe Abschnitt **Schwangerschaft und Stillzeit**)

### **Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von ZOSTAVAX erforderlich**

Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie mit ZOSTAVAX geimpft werden,

- wenn Sie gesundheitliche Probleme haben oder hatten oder wenn Sie Allergien haben
- wenn Sie Fieber haben
- wenn Sie HIV-infiziert sind
- wenn Sie schwanger sind oder vermuten, dass Sie schwanger sind. Wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, da vor der Impfung eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein muss. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss nach der Impfung eine Schwangerschaft drei Monate lang verhindert werden

Wie bei vielen anderen Impfstoffen auch sind nach Impfung mit ZOSTAVAX möglicherweise nicht alle Personen ausreichend geschützt.

### **Bei Anwendung von ZOSTAVAX mit anderen Arzneimitteln oder anderen Impfstoffen**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, oder wenn Sie vor Kurzem mit anderen Impfstoffen geimpft wurden.

ZOSTAVAX kann gleichzeitig mit einem inaktivierten Grippe-Impfstoff verabreicht werden. Die beiden Impfstoffe müssen einzeln und an unterschiedlichen Körperstellen verabreicht werden.

ZOSTAVAX darf nicht gleichzeitig mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff verabreicht werden. Wenn Sie weitere Fragen zu diesen Impfstoffen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

ZOSTAVAX darf Schwangeren nicht verabreicht werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss nach der Impfung eine Schwangerschaft drei Monate lang verhindert werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen, in der nächsten Zeit zu stillen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit ZOSTAVAX geimpft werden sollen oder nicht.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie Arzneimittel einnehmen.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es gibt keine Hinweise darauf, dass ZOSTAVAX Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

### **Wichtige Informationen über die Bestandteile von ZOSTAVAX**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schon einmal eine allergische Reaktion auf einen der Bestandteile dieses Impfstoffs (einschließlich Neomycin oder auf einen der unter „Die sonstigen Bestandteile sind:“ aufgelisteten sonstigen Bestandteile – siehe Abschnitt 6. WEITERE

INFORMATIONEN – Was ZOSTAVAX enthält) hatten, bevor Sie mit diesem Impfstoff geimpft werden.

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

### **3. WIE WIRD ZOSTAVAX VERABREICHT?**

ZOSTAVAX sollte unter die Haut, vorzugsweise am Oberarm, verabreicht werden.

Von ZOSTAVAX wird einmalig eine Dosis verabreicht.

**Eine für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmte Anleitung zum Auflösen des Impfstoffs finden Sie am Ende dieser Gebrauchsinformation.**

### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann ZOSTAVAX Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In Studien wurde am häufigsten (bei mindestens 1 von 10 Geimpften) über Nebenwirkungen an der Einstichstelle berichtet. Dazu gehören Rötung, Schmerz und Schwellung an der Einstichstelle. Auch über Kopfschmerzen, Jucken, Wärmegefühl und Bluterguss wurde häufig berichtet (bei mindestens 1 von 100 Geimpften, aber bei weniger als 1 von 10 Geimpften). Sehr selten (bei weniger als 1 von 10.000 Geimpften) wurden Varizellen (Windpocken) berichtet.

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden während der breiten Anwendung von ZOSTAVAX berichtet: Übelkeit, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Fieber, geschwollene Lymphdrüsen (Hals, Achselhöhle), Ausschlag, Ausschlag an der Injektionsstelle, Quaddelbildung an der Injektionsstelle, allergische Reaktionen, die schwerwiegend sein können und möglicherweise mit Atem- oder Schluckbeschwerden einhergehen. Rufen Sie bitte sofort Ihren Arzt an, falls bei Ihnen eine allergische Reaktion auftritt.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

### **5. WIE IST ZOSTAVAX AUFZUBEWAHREN?**

Impfstoffe für Kinder unzugänglich aufbewahren.

ZOSTAVAX darf nach dem auf der Faltschachtel nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden.

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

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was ZOSTAVAX enthält

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

Der Wirkstoff ist:

Varicella-Zoster-Virus<sup>1</sup>, Stamm Oka/Merck (lebend, abgeschwächt), mind. 19.400 PBE (Plaquebildende Einheiten)

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

Die sonstigen Bestandteile sind:

### Pulver

Saccharose, hydrolysierte Gelatine, Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Natriumglutamat, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) und Harnstoff

### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### Wie ZOSTAVAX aussieht und Inhalt der Packung

Der Impfstoff ist ein Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension. Das Pulver befindet sich in einem Einzeldosis-Fläschchen und soll mit dem mitgelieferten Lösungsmittel aufgelöst werden.

Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Vor dem Mischen mit dem Lösungsmittel liegt das Pulver als weiße bis cremefarbene kompakte kristalline Masse vor.

ZOSTAVAX ist in Packungen zu 1x1 oder 10x1 Dosis erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Zulassungsinhaber: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8, rue Jonas Salk, 69007 Lyon, Frankreich

Hersteller: Merck Sharp und Dohme, B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### België/Belgique/Belgien

Sanofi Pasteur MSD, Tél/Tel: +32.2.726.95.84

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД тел. +359 2 819 37

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Tel.: +420.233.010.111

#### Danmark

Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +45 23 32 69 29

#### Deutschland

Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940

#### Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ, Tel: +372.6144 200

#### Ελλάδα

BIANEΕ Α.Ε., Τηλ: +30.210.8009111

#### España

#### Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft, Tel.: +36.1.888.5300

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited, Tel: +357 22866700

#### Nederland

Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00

#### Norge

Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20

#### Österreich

Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43 1 890 34 91 14

#### Polska

MSD Polska Sp. z o.o., Tel.: +48.22.549.51.00

#### Portugal

Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00  
**France**  
Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00

**Ireland**  
Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600

**Ísland**  
Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84

**Italia**  
Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11

**Κύπρος**  
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited, Τηλ: +800 00  
673 (357 22866700)

**Latvija**  
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija, Tel:  
+371.67364.224

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme, Tel.: +370.5.2780.247

Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351.21.470.45.50  
**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Tel: +4021  
529 29 00

**Slovenija**  
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Tel:  
+386.1.520.4201

**Slovenská republika**  
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Tel: +421.2.58282010

**Suomi/Finland**  
Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30

**Sverige**  
Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60

**United Kingdom**  
Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

### **Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt:**

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

---

### **Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Personal bestimmt:**

#### **Anleitung zur Rekonstitution**

Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Vor dem Mischen mit dem Lösungsmittel liegt das Pulver als weiße bis cremefarbene kompakte kristalline Masse vor. Nach vollständigem Auflösen ist der Impfstoff eine leicht trübe bis durchscheinende cremefarbene bis blassgelbe Flüssigkeit.

Die gesamte Lösungsmittelmenge wird in einer Spritze aufgezogen. 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 aufgelösten Impfstoffs wird aus dem Fläschchen in eine Injektionsspritze aufgezogen.

Es wird empfohlen, den Impfstoff unmittelbar nach dem Auflösen anzuwenden, um einen Wirksamkeitsverlust zu vermeiden. Wird der aufgelöste Impfstoff nicht innerhalb von 30 Minuten verabreicht, muss er verworfen werden.

Sie dürfen den aufgelösten Impfstoff nicht verwenden, wenn er Partikel enthält oder das Aussehen des Lösungsmittels, des Pulvers oder des aufgelösten Impfstoffs von dem oben beschriebenen abweicht.

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

### **Siehe auch Abschnitt 3: WIE IST ZOSTAVAX ANZUWENDEN?**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### ZOSTAVAX

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

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit diesem Impfstoff geimpft werden.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist ZOSTAVAX und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von ZOSTAVAX beachten?
3. Wie wird ZOSTAVAX verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ZOSTAVAX aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST ZOSTAVAX UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

ZOSTAVAX ist ein Impfstoff, der angewendet wird zur Vorbeugung gegen Gürtelrose (Zoster) und gürtelrosebedingte postherpetische Neuralgie (PHN); das ist ein lang anhaltender Nervenschmerz nach einer Gürtelrose.

ZOSTAVAX wird angewendet zur Impfung von Personen ab 50 Jahren.

ZOSTAVAX kann nicht zur Behandlung einer bestehenden Gürtelrose oder zur Behandlung von Schmerz bei bestehender Gürtelrose verwendet werden.

#### **Informationen über Gürtelrose**

##### **Was ist Gürtelrose?**

Gürtelrose ist ein schmerzhafter Ausschlag mit Bläschen. In der Regel betrifft er nur eine Körperregion und kann mehrere Wochen andauern. Der Ausschlag kann zu starkem und lang anhaltendem Schmerz führen und Narben hinterlassen. Seltener können bakterielle Infektionen der Haut, Schwäche, Muskellähmung und Einschränkung des Hör- oder Sehvermögens auftreten. Die Gürtelrose wird von dem gleichen Virus ausgelöst, das auch Windpocken verursacht. Nach einer Windpocken-Erkrankung verbleibt das Virus, das die Windpocken ausgelöst hat, in den Nervenzellen Ihres Körpers. Manchmal wird das Virus nach vielen Jahren wieder aktiv und verursacht Gürtelrose.

##### **Was ist postherpetische Neuralgie (PHN)?**

Nachdem die Gürtelrose-Bläschen abgeheilt sind, kann der Schmerz über Monate oder Jahre andauern und sehr stark sein. Dieser lang anhaltende Nervenschmerz wird postherpetische Neuralgie oder PHN genannt.

### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON ZOSTAVAX BEACHTEN?**

**ZOSTAVAX darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen einen Bestandteil von ZOSTAVAX (zum Beispiel Neomycin) sind (einschließlich der unter „sonstige Bestandteile“ aufgelisteten Inhaltsstoffe – siehe Abschnitt 6. WEITERE INFORMATIONEN – Was ZOSTAVAX enthält)
- wenn Sie an einer Erkrankung des Blutes oder an einer Krebsart leiden, die das körpereigene Abwehrsystem beeinträchtigt
- wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie ein geschwächtes körpereigenes Abwehrsystem als Folge einer Erkrankung, einer Arzneimittelbehandlung oder einer sonstigen Behandlung haben
- wenn Sie an aktiver, nicht behandelter Tuberkulose leiden
- wenn Sie schwanger sind (siehe Abschnitt **Schwangerschaft und Stillzeit**)

### **Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von ZOSTAVAX erforderlich**

Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie mit ZOSTAVAX geimpft werden,

- wenn Sie gesundheitliche Probleme haben oder hatten oder wenn Sie Allergien haben
- wenn Sie Fieber haben
- wenn Sie HIV-infiziert sind
- wenn Sie schwanger sind oder vermuten, dass Sie schwanger sind. Wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, da vor der Impfung eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein muss. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss nach der Impfung eine Schwangerschaft drei Monate lang verhindert werden

Wie bei vielen anderen Impfstoffen auch sind nach Impfung mit ZOSTAVAX möglicherweise nicht alle Personen ausreichend geschützt.

### **Bei Anwendung von ZOSTAVAX mit anderen Arzneimitteln oder anderen Impfstoffen**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, oder wenn Sie vor Kurzem mit anderen Impfstoffen geimpft wurden.

ZOSTAVAX kann gleichzeitig mit einem inaktivierten Grippe-Impfstoff verabreicht werden. Die beiden Impfstoffe müssen einzeln und an unterschiedlichen Körperstellen verabreicht werden.

ZOSTAVAX darf nicht gleichzeitig mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff verabreicht werden. Wenn Sie weitere Fragen zu diesen Impfstoffen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

ZOSTAVAX darf Schwangeren nicht verabreicht werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss nach der Impfung eine Schwangerschaft drei Monate lang verhindert werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen, in der nächsten Zeit zu stillen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit ZOSTAVAX geimpft werden sollen oder nicht.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie Arzneimittel einnehmen.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es gibt keine Hinweise darauf, dass ZOSTAVAX Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

### **Wichtige Informationen über die Bestandteile von ZOSTAVAX**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schon einmal eine allergische Reaktion auf einen der Bestandteile dieses Impfstoffs (einschließlich Neomycin oder auf einen der unter „Die sonstigen Bestandteile sind:“ aufgelisteten sonstigen Bestandteile – siehe Abschnitt 6. WEITERE

INFORMATIONEN – Was ZOSTAVAX enthält) hatten, bevor Sie mit diesem Impfstoff geimpft werden.

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

### **3. WIE WIRD ZOSTAVAX VERABREICHT?**

ZOSTAVAX sollte unter die Haut, vorzugsweise am Oberarm, verabreicht werden.

Von ZOSTAVAX wird einmalig eine Dosis verabreicht.

**Eine für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmte Anleitung zum Auflösen des Impfstoffs finden Sie am Ende dieser Gebrauchsinformation.**

### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann ZOSTAVAX Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In Studien wurde am häufigsten (bei mindestens 1 von 10 Geimpften) über Nebenwirkungen an der Einstichstelle berichtet. Dazu gehören Rötung, Schmerz und Schwellung an der Einstichstelle. Auch über Kopfschmerzen, Jucken, Wärmegefühl und Bluterguss wurde häufig berichtet (bei mindestens 1 von 100 Geimpften, aber bei weniger als 1 von 10 Geimpften). Sehr selten (bei weniger als 1 von 10.000 Geimpften) wurden Varizellen (Windpocken) berichtet.

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden während der breiten Anwendung von ZOSTAVAX berichtet: Übelkeit, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Fieber, geschwollene Lymphdrüsen (Hals, Achselhöhle), Ausschlag, Ausschlag an der Injektionsstelle, Quaddelbildung an der Injektionsstelle, allergische Reaktionen, die schwerwiegend sein können und möglicherweise mit Atem- oder Schluckbeschwerden einhergehen. Rufen Sie bitte sofort Ihren Arzt an, falls bei Ihnen eine allergische Reaktion auftritt.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

### **5. WIE IST ZOSTAVAX AUFZUBEWAHREN?**

Impfstoffe für Kinder unzugänglich aufbewahren.

ZOSTAVAX darf nach dem auf der Faltschachtel nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden.

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

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### *Was ZOSTAVAX enthält*

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

Der Wirkstoff ist:

Varicella-Zoster-Virus<sup>1</sup>, Stamm Oka/Merck (lebend, abgeschwächt), mind. 19.400 PBE (Plaquebildende Einheiten)

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

Die sonstigen Bestandteile sind:

Pulver

Saccharose, hydrolysierte Gelatine, Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Natriumglutamat, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) und Harnstoff

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### **Wie ZOSTAVAX aussieht und Inhalt der Packung**

Der Impfstoff ist ein Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension. Das Pulver befindet sich in einem Einzeldosis-Fläschchen und soll mit dem mitgelieferten Lösungsmittel aufgelöst werden.

Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Vor dem Mischen mit dem Lösungsmittel liegt das Pulver als weiße bis cremefarbene kompakte kristalline Masse vor.

Eine Packung ZOSTAVAX enthält ein Fläschchen und eine Fertigspritze mit oder ohne feststehende Kanüle. Die Handelsform Fertigspritze ohne Kanüle ist auch erhältlich mit einer oder zwei separat in der Faltschachtel beige packten Kanülen.

ZOSTAVAX ist in Packungen zu 1x1, 10x1 oder 20x1 Dosis erhältlich, jeweils mit oder ohne Kanülen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Zulassungsinhaber: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8, rue Jonas Salk, 69007 Lyon, Frankreich

Hersteller: Merck Sharp und Dohme, B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Pasteur MSD, Tél/Tel: +32.2.726.95.84

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД тел. +359 2 819 3737

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Tel.: +420.233.010.111

#### **Danmark**

Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +45 23 32 69 29

#### **Deutschland**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft, Tel.: +36.1.888.5300

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited, Tel: +357 22866700

#### **Nederland**

Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00

#### **Norge**

Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ, Tel: +372.6144 200

**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E., Τηλ: +30.210.8009111

**España**

Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00

**France**

Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00

**Ireland**

Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600

**Ísland**

Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84

**Italia**

Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited, Τηλ: +800 00 673 (357 22866700)

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija, Tel: +371.67364.224

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme, Tel.: +370.5.2780.247

Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20

**Österreich**

Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43 1 890 34 91 14

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o., Tel.: +48.22.549.51.00

**Portugal**

Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351.21.470.45.50

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Tel: +4021 529 29 00

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Tel: +386.1.520.4201

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Tel: +421.2.58282010

**Suomi/Finland**

Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30

**Sverige**

Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60

**United Kingdom**

Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt:**

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

---

**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Personal bestimmt:**

**Anleitung zur Rekonstitution**

Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Vor dem Mischen mit dem Lösungsmittel liegt das Pulver als weiße bis cremefarbene kompakte kristalline Masse vor. Nach vollständigem Auflösen ist der Impfstoff eine leicht trübe bis durchscheinende cremefarbene bis blassgelbe Flüssigkeit.

Der gesamte Inhalt der Fertigspritze wird in das Fläschchen mit dem Pulver injiziert. Das Fläschchen wird vorsichtig geschwenkt, um den Inhalt vollständig aufzulösen. Die gesamte Menge des aufgelösten Impfstoffs wird aus dem Fläschchen in die Injektionsspritze aufgezogen. Die Handelsform mit der Fertigspritze ohne feststehende Kanüle ist auch erhältlich mit einer oder zwei beigegepackten Kanülen. Die Kanüle wird zur Sicherung mit einer Viertelumdrehung fest auf die Fertigspritze aufgesetzt.

Es wird empfohlen, den Impfstoff unmittelbar nach dem Auflösen anzuwenden, um einen Wirksamkeitsverlust zu vermeiden. Wird der aufgelöste Impfstoff nicht innerhalb von 30 Minuten verabreicht, muss er verworfen werden.

Sie dürfen den aufgelösten Impfstoff nicht verwenden, wenn er Partikel enthält oder das Aussehen des Lösungsmittels, des Pulvers oder des aufgelösten Impfstoffs von dem oben beschriebenen abweicht.

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

**Siehe auch Abschnitt 3: WIE IST ZOSTAVAX ANZUWENDEN?**

**ANHANG IV**

**BEGRÜNDUNG FÜR EINE WEITERE VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **BEGRÜNDUNG FÜR EINE WEITERE VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Auf der Grundlage der Daten, die seit der Erteilung der Erstzulassung erhoben wurden, stuft der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von ZOSTAVAX nach wie vor als positiv ein. Eine engmaschige Überwachung des Sicherheitsprofils wird allerdings aus den folgenden Gründen als notwendig erachtet:

Seit der Zulassung von ZOSTAVAX im Jahr 2006 wurden die Referenzsicherheitsinformationen um mehrere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) ergänzt. Die nach der Zulassung EU-weit erhobenen Sicherheitsdaten nach Anwendung von ZOSTAVAX sind jedoch begrenzt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) festgestellt werden.

Der CHMP hat entschieden, dass der Zulassungsinhaber weiterhin im Abstand von 6 Monaten aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (Periodic Safety Update Reports = PSURs) einreichen soll.

Daher hat der CHMP auf Grundlage des Sicherheitsprofils von ZOSTAVAX, das die Einreichung von 6-monatlichen PSURs erfordert, beschlossen, dass der Zulassungsinhaber in fünf Jahren einen weiteren Antrag auf Verlängerung der Zulassung stellen soll.