



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Varilrix – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

Varizellen-Lebendimpfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Varicella-Viren, Stamm OKA¹ (lebend, attenuiert) mindestens 10^{3,3} PBE²

¹ hergestellt in humanen diploiden Zellen (MRC-5)

² PBE = Plaque-bildende Einheiten

Dieser Impfstoff enthält Spuren von Neomycinsulfat (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Der Impfstoff enthält 6 mg Sorbitol pro Dosis. Der Impfstoff enthält 331 Mikrogramm Phenylalanin pro Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Vor dem Auflösen hat das Pulver ein leicht cremefarbenes bis gelbliches oder leicht rosafarbenes Aussehen und das Lösungsmittel ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Varilrix ist indiziert zur aktiven Immunisierung gegen Varizellen:

- von gesunden Personen im Alter von 9 bis 11 Monaten (siehe Abschnitt 5.1) bei Vorliegen bestimmter Umstände, z. B. um nationalen Impfpfehlungen zu entsprechen oder in Ausbruchssituationen;
- von gesunden Personen ab einem Alter von 12 Monaten (siehe Abschnitt 5.1);
- zur postexpositionellen Prophylaxe bei gesunden, empfänglichen Personen innerhalb von 72 Stunden nach Exposition (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1);
- von Personen mit einem hohen Risiko für schwer verlaufende Varizellen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Die Anwendung von Varilrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Impfschemata für Varilrix sollten auf offiziellen Empfehlungen basieren.

Gesunde Personen

Kinder im Alter von 9 bis einschließlich 11 Monaten

Kinder im Alter von 9 bis einschließlich 11 Monaten erhalten zwei Dosen Varilrix, um einen optimalen Schutz vor Varizellen zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.1). Die zweite Dosis sollte in einem Abstand von mindestens 3 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden.

Kinder ab einem Alter von 12 Monaten, Jugendliche und Erwachsene

Kinder ab einem Alter von 12 Monaten, Jugendliche und Erwachsene erhalten zwei Dosen Varilrix, um einen optimalen Schutz vor Varizellen zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.1). Die zweite Dosis sollte in der Regel ab 6 Wochen nach der ersten Dosis verabreicht werden. Auf keinen Fall sollte der Abstand zwischen den Dosen weniger als 4 Wochen betragen.

Personen mit einem hohen Risiko für schwer verlaufende Varizellen

Personen mit einem hohen Risiko für schwer verlaufende Varizellen profitieren möglicherweise von einer Wiederholungsimpfung nach dem 2-Dosen-Schema (siehe Abschnitt 5.1). Eine regelmäßige Varicella-Virus-Antikörperbestimmung nach Impfung kann indiziert sein, um die Personen zu identifizieren, die von einer Wiederholungsimpfung profitieren könnten. Auf keinen Fall sollte der Abstand zwischen den Dosen weniger als 4 Wochen betragen.

Andere pädiatrische Bevölkerungsgruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Varilrix bei Kindern unter 9 Monaten sind nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Austauschbarkeit

- Eine Einzeldosis Varilrix kann Personen verabreicht werden, die zuvor eine Dosis eines anderen Varizellen-Impfstoffes erhalten haben.
- Eine Einzeldosis Varilrix kann verabreicht werden, gefolgt von einer Dosis eines anderen Varizellen-Impfstoffes.

Art der Anwendung

Varilrix ist subkutan (s. c.) oder intramuskulär (i. m.) in die Deltoid-Region des Oberarms oder in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels zu injizieren.

Bei Patienten mit Thrombozytopenie oder einer anderen Blutgerinnungsstörung sollte der Impfstoff subkutan verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Varilrix darf nicht angewendet werden bei Personen mit schwerer humoraler oder zellulärer Immundefizienz (angeboren oder erworben), wie z. B. (siehe auch Abschnitt 4.4):

- Personen mit Immundefekten mit einer Gesamtlymphozytenzahl unter 1200/mm³;
- Personen mit anderen Hinweisen auf Versagen der zellulären Immunität (z. B. Patienten mit Leukämien, Lymphomen, Störung der Blutzusammensetzung, klinisch manifester HIV-Infektion);
- Personen, die mit Immunsuppressiva einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden behandelt werden;
- schwere kombinierte Immundefizienz;
- Agammaglobulinämie;
- AIDS oder symptomatische HIV-Infektion oder ein altersspezifischer CD4+-T-Lymphozyten-Anteil von < 25 % (bei Säuglingen im Alter unter 12 Monaten), < 20 % (bei Kindern im Alter von 12 bis 35 Mo-

naten), < 15 % (bei Kindern im Alter von 36 bis 59 Monaten).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Neomycin. Eine Neomycin-Kontaktdermatitis in der Anamnese stellt jedoch keine Kontraindikation dar.

Varilrix darf nicht angewendet werden bei Personen mit Überempfindlichkeitsreaktionen nach einer früheren Verabreichung eines Varizellen-Impfstoffes.

Schwangerschaft. Darüber hinaus sollte nach der Impfung eine Schwangerschaft über einen Zeitraum von einem Monat verhindert werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Impfung mit Varilrix bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Ein banaler Infekt, wie z. B. eine Erkältung, sollte jedoch nicht zu einer Verschiebung der Impfung führen.

Besonders bei Jugendlichen kann es als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vorübergehender Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonischen Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Alkohol oder andere Desinfektionsmittel müssen vollständig von der Hautoberfläche verdunstet sein, ehe der Impfstoff injiziert wird, da diese Mittel die attenuierten Viren im Impfstoff inaktivieren können.

Durch eine Impfung bis zu 72 Stunden nach natürlicher Varizellen-Exposition kann eine begrenzte Schutzwirkung gegen Varizellen erzielt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Wie bei jedem Impfstoff wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt.

Wie bei anderen Varizellen-Impfstoffen wurden Varzellenerkrankungen bei Personen, die zuvor mit Varilrix geimpft wurden, beobachtet. Diese Durchbruchserkrankungen sind üblicherweise mild, mit weniger Läsionen und geringerem Fieber im Vergleich zu Erkrankungen bei nicht geimpften Personen.

Übertragung

Es hat sich gezeigt, dass das OKA-Impfvirus von geimpften Personen, die nach der Impfung einen Hautausschlag entwickelt haben, mit einer sehr niedrigen Rate auf seronegative Kontaktpersonen übertragen wird. Eine Übertragung des OKA-Impfvirus von einer geimpften Person, die keinen Hautausschlag entwickelt hat, auf eine seronegative Kontaktperson kann nicht ausgeschlossen werden.

Im Gegensatz zu gesunden Geimpften kommt es bei Leukämiepatienten häufiger zum Auftreten eines papulo-vesikulären Exanthems (siehe auch Abschnitt 4.8). Auch in diesen Fällen war der Verlauf der Erkrankung bei den Kontaktpersonen mild.

Geimpfte Personen sollten versuchen, bis zu 6 Wochen nach der Impfung, wenn immer möglich, engen Kontakt zu empfänglichen Personen mit einem hohen Risiko für Varizellen zu vermeiden, selbst wenn es zu keinem Varizellen-ähnlichen Ausschlag gekommen ist. Wenn der Kontakt zu empfänglichen Personen mit einem hohen Risiko für Varizellen nicht zu vermeiden ist, sollte das potentielle Risiko einer Übertragung des Varicella-Impfvirus gegen das Risiko einer Ansteckung und Übertragung des Varicella-Wildtyp-Virus abgewogen werden.

Empfängliche Personen mit einem hohen Risiko für Varizellen sind:

- Personen mit eingeschränkter Immunantwort (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4);
- Schwangere Frauen ohne dokumentierte positive Varizellen (Windpocken) in der Vorgeschichte oder ohne einen Labornachweis einer vorausgegangenen Infektion;
- Neugeborene von Müttern ohne dokumentierte positive Varizellen (Windpocken) in der Vorgeschichte oder ohne einen Labornachweis einer vorausgegangenen Infektion.

Der milde Verlauf des Hautausschlags bei Kontaktpersonen deutet darauf hin, dass das Varicella-Impfvirus nach Passage durch den menschlichen Wirt attenuiert bleibt.

Personen mit einem hohen Risiko für schwer verlaufende Varizellen

Es liegen nur begrenzte Daten aus klinischen Studien mit Varilrix (+4 °C-Formulierung) mit Personen mit einem hohen Risiko für schwer verlaufende Varizellen vor.

Eine Impfung kann bei Patienten mit bestimmten Formen der Immundefizienz in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen der Impfung die Risiken überwiegt (z. B. bei Personen mit asymptomatischer HIV-Infektion, IgG-Subklassendefekten, angeborener Neutropenie, chronischer granulomatöser Erkrankung und Erkrankungen, die mit einem Komplementdefekt einhergehen).

Bei Patienten mit eingeschränkter Immunantwort, für die keine Kontraindikation zur Impfung besteht (siehe Abschnitt 4.3), ist die Immunantwort möglicherweise schwächer als bei immunkompetenten Personen. Daher können einige dieser Patienten bei Kontakt mit Varizellen erkranken, auch wenn sie geimpft sind. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Zeichen von Varizellen überwacht werden. Falls eine Impfung von Personen mit einem hohen Risiko für schwer verlaufende Vari-

zellen in Betracht gezogen wird, wird empfohlen, dass:

- bei Patienten mit einer akuten Leukämie die Erhaltungs-Chemotherapie eine Woche vor und eine Woche nach der Immunisierung ausgesetzt wird. Patienten unter einer Strahlentherapie sollten normalerweise während der Behandlungsphase nicht geimpft werden. Generell sollten Patienten nach vollständiger hämatologischer Remission der Krankheit immunisiert werden.
- die Gesamtlymphozytenzahl mindestens 1200/mm³ beträgt oder kein anderer Hinweis auf Versagen der zellulären Immunität besteht.
- die Immunisierung bei Patienten mit Organtransplantation (z. B. Nierentransplantation) einige Wochen vor Beginn der immunsuppressiven Therapie durchgeführt wird.

Es gibt sehr wenige Berichte, hauptsächlich von Personen mit eingeschränkter Immunantwort, bei denen nach einer Impfung mit dem OKA-Impfvirus-Stamm eine disseminierte Varzellenerkrankung unter Einbeziehung von inneren Organen auftrat.

Varilrix darf unter keinen Umständen intravasal oder intradermal verabreicht werden.

Varilrix enthält Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ein eventuell erforderlicher Tuberkulintest muss entweder vor oder gleichzeitig mit der Impfung vorgenommen werden, da Lebendimpfstoffe die Tuberkulinempfindlichkeit der Haut zeitweise herabsetzen können. Da diese verminderte Reaktion bis zu maximal 6 Wochen anhalten kann, sollte zur Vermeidung falsch negativer Ergebnisse ein Tuberkulintest nicht innerhalb dieses Zeitraumes nach der Impfung durchgeführt werden.

Bei Personen, die Immunglobuline oder eine Bluttransfusion erhalten haben, sollte die Impfung um mindestens 3 Monate verschoben werden, da die Möglichkeit eines Impfersagens durch passiv erworbene Antikörper gegen Varizellen besteht.

Die Anwendung von Salicylaten sollte bis zu 6 Wochen nach Impfung mit Varilrix unterbleiben, da die Anwendung von Salicylaten während einer natürlichen Varzellenerkrankung mit dem Auftreten eines Reye-Syndroms in Zusammenhang gebracht wurde.

Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfstoffen

Gesunde Personen

Klinische Studien mit Varicella-haltigen Impfstoffen zeigen, dass Varilrix gleichzeitig mit jedem der folgenden monovalenten oder kombinierten Impfstoffe verabreicht werden kann:

Mumps-Masern-Röteln-Impfstoff (MMR), Diphtherie-Tetanus-azellulärer Pertussis-Impfstoff (DTPa), Diphtherie-Tetanus-azellulärer Pertussis-Impfstoff mit reduziertem Antigengehalt (dTPa), *Haemophilus influenzae*-Typ b-Impfstoff (Hib), inaktivierter Polio-Impfstoff (IPV), Hepatitis-B-Impfstoff (HBV),

hexavalenter Impfstoff (DTPa-HBV-IPV/Hib), Hepatitis-A-Impfstoff (HAV), Meningokokken-B-Impfstoff (Bexsero), Meningokokken-C-Konjugat-Impfstoff (MenC), Meningokokken-A, -C, -W-135, -Y-Konjugat-Impfstoff (MenACWY) und Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (PCV).

Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten immer in verschiedene Gliedmaßen verabreicht werden.

Sollte ein Masern-Impfstoff nicht gleichzeitig mit Varilrix verabreicht werden, ist zwischen der Verabreichung der Impfstoffe ein Mindestabstand von einem Monat einzuhalten, da der Masern-Impfstoff zu einer kurzzeitigen Unterdrückung der zellulären Immunantwort führen kann.

Personen mit einem hohen Risiko für schwer verlaufende Varizellen

Varilrix sollte nicht gleichzeitig mit anderen attenuierten Lebendimpfstoffen verabreicht werden. Eine Verabreichung von inaktivierten Impfstoffen ist in jedem zeitlichen Abstand möglich, soweit keine besondere Gegenanzeige vorliegt. Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten jedoch immer in verschiedene Gliedmaßen verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Schwangere Frauen dürfen nicht mit Varilrix geimpft werden.

Bisher wurden jedoch keine Schädigungen des Fetus nach Verabreichung von Varizellen-Impfstoffen an schwangere Frauen beschrieben.

Frauen im gebärfähigen Alter

Nach der Impfung sollte eine Schwangerschaft über einen Zeitraum von einem Monat verhindert werden. Frauen, die schwanger werden möchten, sollte empfohlen werden, die Schwangerschaft zu verschieben.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung während der Stillzeit vor.

Wegen des theoretischen Risikos einer Übertragung des Impfvirus von der Mutter auf das Kind wird die Verabreichung von Varilrix an stillende Mütter generell nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4). Über eine Impfung von exponierten Frauen, die nie an Varizellen erkrankt waren bzw. nachweislich seronegativ auf Varizellen sind, ist in jedem Einzelfall zu entscheiden.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Varilrix auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Varilrix hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können jedoch die Verkehrstüchtigkeit oder



die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Daten aus klinischen Prüfungen

Gesunde Personen

Mehr als 7.900 Personen haben an klinischen Studien zur Evaluierung des Reaktogenitätsprofils des Impfstoffes teilgenommen, der entweder allein oder zusammen mit anderen Impfstoffen subkutan verabreicht wurde.

Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf 5.369 Impfdosen Varilrix, die als alleinige Impfung an Kinder, Jugendliche und Erwachsene verabreicht wurden.

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen ist wie folgt:

- Sehr häufig: ≥ 1/10
- Häufig: ≥ 1/100, < 1/10
- Gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100
- Selten: ≥ 1/10.000, < 1/1.000
- Sehr selten: < 1/10.000

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle rechts oben

Nach der zweiten Dosis traten Schmerzen, Erythem und Schwellung an der Injektionsstelle im Vergleich zur ersten Dosis etwas häufiger auf.

Unterschiede im Nebenwirkungsprofil nach der Impfung von ursprünglich seronegativen und ursprünglich seropositiven Personen konnten nicht festgestellt werden.

In einer klinischen Studie erhielten 328 Kinder im Alter von 11 bis 21 Monaten den Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Kombinationsimpfstoff von GSK (der den gleichen Varicella-Stamm wie Varilrix enthält) entweder intramuskulär oder subkutan. Für beide Verabreichungsarten wurde ein vergleichbares Sicherheitsprofil beobachtet.

Personen mit einem hohen Risiko für schwer verlaufende Varizellen

Es liegen nur begrenzte Daten aus klinischen Studien mit Personen mit einem hohen Risiko für schwer verlaufende Varizellen vor. Die mit der Impfung assoziierten Reaktionen (hauptsächlich papulo-vesikuläre Hauterkrankungen und Fieber) sind jedoch normalerweise leicht. Wie bei gesunden Personen sind Erythem, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle leicht und vorübergehend.

Daten nach der Markteinführung

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden in wenigen Fällen während der Anwendung nach der Markteinführung beobachtet. Da diese Fälle auf freiwilliger Basis aus einer Population unbekannter Größe gemeldet werden, kann deren Häufigkeit nicht zuverlässig abgeschätzt werden.

Siehe Tabelle rechts unten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von

Systemorganklasse*	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Infektion der oberen Atemwege, Pharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Schläfrigkeit
Augenerkrankungen	Selten	Konjunktivitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Husten, Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Erbrechen, Übelkeit
	Selten	Durchfall, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag
	Gelegentlich	viraler Hautausschlag, Pruritus
	Selten	Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen, Erythem
	Häufig	Fieber (axillar/oral: ≥ 37,5°C; rektal: ≥ 38,0°C)†, Schwellung an der Injektionsstelle†
	Gelegentlich	Fieber (axillar/oral: > 39,0°C; rektal: > 39,5°C), Müdigkeit, Unwohlsein

* Entsprechend der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Terminologie

† Eine Schwellung an der Injektionsstelle und Fieber wurden sehr häufig in Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen berichtet. Eine Schwellung an der Injektionsstelle wurde auch sehr häufig bei Kindern unter 13 Jahren nach Verabreichung der zweiten Dosis beobachtet.

Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden Fälle berichtet, in denen versehentlich mehr als die empfohlene Dosis Varilrix verabreicht wurde. In einigen dieser Fälle wurden daraufhin Lethargie und Krampfanfälle beobachtet. In den anderen Fällen war die Überdosierung nicht mit unerwünschten Ereignissen verbunden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virale Impfstoffe, Varicella Zoster-Impfstoffe, ATC-Code: J07BK01

Wirkmechanismus

Varilrix induziert bei empfänglichen Personen eine abgeschwächte, klinisch inapparente Varizellen-Infektion.

Antikörper im Blut gelten als Nachweis für den Impfschutz, es gibt jedoch keinen etablierten serologischen Schwellenwert für den Schutz gegen eine Varizellenkrankung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirksamkeit und Wirksamkeit während der breiten Anwendung (Effectiveness)

Die Wirksamkeit der OKA-Varizellen-Impfstoffe von GlaxoSmithKline (GSK) zur Vor-

Systemorganklasse*	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Herpes zoster
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Enzephalitis, Apoplexie, Krampfanfälle, Zerebellitis, Zerebellitis-ähnliche Symptome (einschließlich vorübergehende Gangstörungen und vorübergehende Ataxie)
Gefäßerkrankungen	Vaskulitis (einschließlich Purpura Schönlein-Henoch und Kawasaki-Syndrom)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythema exsudativum multiforme

* Entsprechend der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Terminologie

beugung einer epidemiologisch oder durch PCR (Polymerase-Kettenreaktion) bestätigten Varzellenerkrankung wurde in einer großen, randomisierten, in mehreren Ländern durchgeführten klinischen Studie untersucht. Als aktive Kontrolle wurde der Masern-Mumps-Röteln-Kombinationsimpfstoff von GSK (Priorix) verwendet. Die Studie wurde in Europa durchgeführt, wo zu dieser Zeit nicht in allen Ländern eine Routineimpfung gegen Varzellen empfohlen war. Kinder im Alter von 12 bis 22 Monaten erhielten eine Dosis Varilrix oder zwei Dosen des Masern-Mumps-Röteln-Varzellen-Kombinationsimpfstoffes von GSK (Priorix-Tetra) im Abstand von 6 Wochen. Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen bestätigte Varzellenerkrankungen jeglichen Schweregrades und gegen mittelschwere oder schwere, bestätigte Varzellenerkrankungen wurde initial nach 2 Jahren (mediane Dauer 3,2 Jahre) gezeigt. Die anhaltende Wirksamkeit wurde in derselben Studie während der Langzeit-Nachbeobachtung über 6 Jahre (mediane Dauer 6,4 Jahre) und 10 Jahre (mediane Dauer 9,8 Jahre) gezeigt. Die Daten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Siehe Tabelle rechts oben

Die Mehrheit der geimpften Personen in klinischen Studien war nach einer Exposition mit dem Varicella-Wildtyp-Virus entweder komplett vor klinischen Varzellen geschützt oder erkrankte an einer milden Form der Krankheit (z. B. geringe Anzahl an Vesikeln, kein Fieber).

Die Wirksamkeitsdaten während der breiten Anwendung aus der Beobachtung in verschiedenen Zusammenhängen (epidemische Ausbrüche, Fall-Kontroll-Studien, Beobachtungsstudien, Datenbanken, Modelle) deuten darauf hin, dass die Verabreichung von zwei Dosen des Impfstoffes im Vergleich zu einer Dosis zu einer höheren Schutzrate und einer Abnahme der Varzellen-Durchbruchserkrankungen führt.

Die Auswirkung einer Dosis Varilrix auf die Reduktion von Hospitalisierungen und ambulanter Arztbesuche aufgrund von Varzellen betrug bei Kindern 81 % bzw. 87 %.

Postexpositionelle Prophylaxe

Es liegen nur begrenzte Daten über die Wirksamkeit der Impfung in der postexpositionellen Prophylaxe vor.

In einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie mit 42 Kindern im Alter zwischen 12 Monaten und 13 Jahren erhielten 22 Kinder eine Dosis Varilrix und 20 Kinder Placebo innerhalb von 3 Tagen nach der Exposition. Die Anzahl der Varzellenerkrankungen war in beiden Gruppen vergleichbar (41 % bzw. 45 %); allerdings war das Risiko einer mittelschweren bis schweren Varzellenerkrankung in der Placebo-Gruppe 8-mal höher (relatives Risiko = 8,0 / 95 % KI: 1,2; 51,5 / p = 0,003).

In einer kontrollierten Studie mit 33 Kindern im Alter zwischen 12 Monaten und 12 Jahren erhielten 15 Kinder einen Varzellen-Impfstoff (davon 13 Varilrix und 2 einen anderen auf dem OKA-Stamm basierenden Impfstoff) bis zu 5 Tage nach der Exposition und 18 Kinder wurden nicht geimpft. Für die 12 Kinder, die innerhalb von 3 Tagen nach

Gruppe	Zeitpunkt	Wirksamkeit gegen bestätigte Varzellenerkrankungen jeglichen Schweregrades	Wirksamkeit gegen mittelschwere oder schwere, bestätigte Varzellenerkrankungen
Monovalenter OKA-Varzellen-Impfstoff von GSK (Varilrix) 1 Dosis N = 2.487	Jahr 2	65,4 % (97,5 % KI: 57,2; 72,1)	90,7 % (97,5 % KI: 85,9; 93,9)
	Jahr 6 ⁽¹⁾	67,0 % (95 % KI: 61,8; 71,4)	90,3 % (95 % KI: 86,9; 92,8)
	Jahr 10 ⁽¹⁾	67,2 % (95 % KI: 62,3; 71,5)	89,5 % (95 % KI: 86,1; 92,1)
Masern-Mumps-Röteln-OKA-Varzellen-Kombinationsimpfstoff von GSK (Priorix-Tetra) 2 Dosen N = 2.489	Jahr 2	94,9 % (97,5 % KI: 92,4; 96,6)	99,5 % (97,5 % KI: 97,5; 99,9)
	Jahr 6 ⁽¹⁾	95,0 % (95 % KI: 93,6; 96,2)	99,0 % (95 % KI: 97,7; 99,6)
	Jahr 10 ⁽¹⁾	95,4 % (95 % KI: 94,0; 96,4)	99,1 % (95 % KI: 97,9; 99,6)

N = Anzahl der eingeschlossenen und geimpften Probanden
(1) Deskriptive Analyse

der Exposition geimpft wurden, ergab sich eine Wirksamkeit der Impfung von 44 % (95 % KI: -1; 69) in der Verhinderung einer Erkrankung jeglichen Schweregrades und eine Wirksamkeit von 77 % (95 % KI: 14; 94) in der Verhinderung moderater bzw. schwererer Erkrankungen.

In einer prospektiven Kohortenstudie (mit historischen Erkrankungszahlen als Kontrolle), erhielten 67 Kinder, Jugendliche oder Erwachsene einen Varzellen-Impfstoff (davon 55 Varilrix und 12 einen anderen auf dem OKA-Stamm basierenden Impfstoff) innerhalb von 5 Tagen nach der Exposition. Die Wirksamkeit der Impfung in der Verhinderung einer Erkrankung jeglichen Schweregrades betrug 62,3 % (95 % KI: 47,8; 74,9) und in der Verhinderung moderater und schwerer Erkrankungen 79,4 % (95 % KI: 66,4; 88,9).

Personen mit einem hohen Risiko für schwer verlaufende Varzellen

Patienten mit Leukämie und Patienten unter immunsuppressiver Therapie (einschließlich Kortikosteroid-Therapie), sei es wegen eines malignen soliden Tumors oder einer schweren chronischen Erkrankung (z. B. chronischer Niereninsuffizienz, Autoimmunerkrankheiten, Bindegewebskrankheiten, schwerem Bronchialasthma) oder nach Organtransplantation, neigen zu einer schweren Verlaufsform natürlicher Varzellen. Es hat sich gezeigt, dass eine Impfung mit dem OKA-Stamm die Komplikationen von Varzellen bei diesen Patienten reduziert.

Immunantwort nach subkutaner Verabreichung

Gesunde Personen

Bei Kindern im Alter zwischen 11 und 21 Monaten betrug die Serokonversionsrate (gemessen mit ELISA 6 Wochen nach einer Impfdosis) 89,6 % nach der ersten Impfdosis und 100 % nach der zweiten Impfdosis.

Bei Kindern im Alter zwischen 9 Monaten und 12 Jahren betrug die Gesamtserokonversionsrate (gemessen mit Immunfluoreszenz-Test (IFA)) 6 Wochen nach der Impfung mit einer Impfdosis mehr als 98 %.

Bei Kindern im Alter zwischen 9 Monaten und 6 Jahren betrug die Serokonversionsrate (gemessen mit Immunfluoreszenz-Test

(IFA)) 6 Wochen nach der Impfung mit einer zweiten Impfdosis 100 %. Nach Verabreichung der zweiten Dosis wurde ein deutlicher Anstieg der Antikörperspiegel (5- bis 26-facher Anstieg des geometrischen Mitteltiters (GMT)) beobachtet.

Bei Personen im Alter von ≥ 13 Jahren betrug die Serokonversionsrate (gemessen mit Immunfluoreszenz-Test (IFA)) 6 Wochen nach der zweiten Impfdosis 100 %. Ein Jahr nach der Impfung waren alle getesteten Personen noch seropositiv.

Personen mit einem hohen Risiko für schwer verlaufende Varzellen

Begrenzte Daten aus klinischen Studien belegen die Immunogenität bei Personen mit einem hohen Risiko für schwer verlaufende Varzellen.

Immunantwort nach intramuskulärer Verabreichung

Die Immunogenität von Varilrix nach intramuskulärer Verabreichung wurde in einer klinischen Studie mit 283 gesunden Kindern im Alter zwischen 11 und 21 Monaten, die den Masern-Mumps-Röteln-Varzellen-Kombinationsimpfstoff von GSK (der den gleichen Varicella-Stamm wie Varilrix enthält) entweder intramuskulär oder subkutan erhielten, untersucht. Für beide Verabreichungsarten wurde eine vergleichbare Immunogenität beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften ist bei Impfstoffen nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den allgemeinen Sicherheitsstudien bei Tieren lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Aminosäuren (enthält Phenylalanin), Lactose (wasserfrei), Mannitol (E 421), Sorbitol (E 420)

Lösungsmittel:
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Auflösen (Rekonstitution) sollte der Impfstoff umgehend verabreicht werden.

Es wurde nachgewiesen, dass der gelöste Impfstoff bei Raumtemperatur (25°C) über einen Zeitraum von 90 Minuten und im Kühlschrank (2°C – 8°C) bis zu 8 Stunden aufbewahrt werden kann. Sollte der gelöste Impfstoff nicht innerhalb dieser Zeiten verwendet werden, ist er zu vernichten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2°C – 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen des gelösten Impfstoffes, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Einzeldosis-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Butylgummi); 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbendichtungsstopfen (Butylgummi) mit oder ohne separate Nadeln/Kanülen in den folgenden Packungsgrößen:

- mit 1 separaten Nadel/Kanüle: Packungsgrößen zu 1 und 10
- mit 2 separaten Nadeln/Kanülen: Packungsgrößen zu 1 und 10
- ohne Nadel/Kanüle: Packungsgrößen zu 1 und 10.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

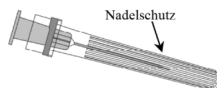
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Lösungsmittel und der rekonstituierte (gelöste) Impfstoff sind vor der Verabreichung per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Der Impfstoff wird gelöst, indem der gesamte Inhalt der Fertigspritze mit Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Pulver gegeben wird.

Um die Kanüle/Nadel an der Spritze anzubringen, lesen Sie die Anleitung mit den Bildern 1 und 2 sorgfältig durch. Allerdings kann sich die mitgelieferte Spritze von der in der Anleitung beschriebenen Spritze etwas unterscheiden (d. h. ohne Schraubgewinde). In diesem Fall muss die Kanüle/Nadel ohne zu schrauben angebracht werden.

Nadel



Spritze

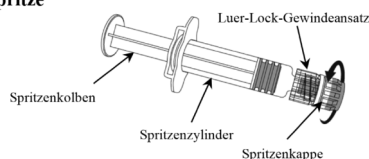


Bild 1

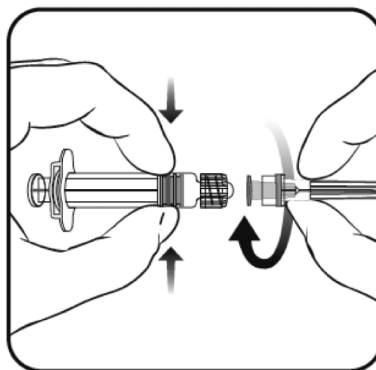


Bild 2

Halten Sie die Spritze immer am Zylinder, nicht am Spritzenkolben oder am Luer-Lock-Gewindeansatz. Halten Sie die Nadel und die Spritze in einer Linie ausgerichtet (wie in Bild 2 dargestellt), anderenfalls kann sich der Luer-Lock-Gewindeansatz verziehen und undicht werden.

Falls sich beim Zusammensetzen der Luer-Lock-Gewindeansatz von der Spritze ablöst, sollte eine neue Impfdosis (neue Spritze und Durchstechflasche) verwendet werden.

1. Drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab (wie in Bild 1 dargestellt).

Unabhängig davon, ob der Luer-Lock-Gewindeansatz fest sitzt oder sich auf der Spritze drehen lässt, führen Sie bitte die folgenden Schritte durch:

2. Bringen Sie die Nadel an der Spritze an, indem Sie den Nadelansatz vorsichtig mit dem Luer-Lock-Schraubgewinde verbinden und jeweils eine Viertelumdrehung im Uhrzeigersinn drehen, bis die Nadel fest sitzt (wie in Bild 2 dargestellt).

3. Entfernen Sie den Nadelschutz, der fest sitzen kann.

4. Geben Sie das Lösungsmittel zum Pulver. Danach wird die Mischung gründlich geschüttelt, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat.

Aufgrund geringfügig abweichender pH-Werte kann die Farbe des gelösten Impfstoffes von hell pfirsich- bis rosafarben reichen. Diese Farbschwankungen stellen keine Beeinträchtigung der Wirksamkeit des Impfstoffes dar. Bei Beobachtung anderer Veränderungen darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

5. Ziehen Sie den gesamten Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze auf.

6. Zur Verabreichung des Impfstoffes sollte eine neue Kanüle/Nadel verwendet werden. Drehen Sie die Nadel von der Spritze ab und bringen Sie die Injektionsnadel an wie oben unter Schritt 2 beschrieben.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

56a/84

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Oktober 1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
27. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

Pulver in einer Einzeldosis-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Butylgummi); 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbendichtungsstopfen (Butylgummi)

- ohne Nadel/Kanüle: Packungsgrößen zu 1 und 10.

PAE 24192

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt