

## **Varilrix Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension**

### **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Varilrix ist ein lyophilisiertes Produkt abgeschwächter Varizella-zoster Viren des OKA – Stammes.

Die Viren werden in menschlichen, diploiden Zellen (MRC5) vermehrt.

Die Durchstechflasche (= 1 Dosis zu 0,5 ml nach Resuspension) enthält mindestens  $10^{3,3}$  PBE (Plaquetbildende Einheiten) abgeschwächter Varizella-zoster Viren (OKA Stamm).

Varilrix entspricht den WHO Erfordernissen für biologische Substanzen und Varizellen-Impfstoffe.

Varilrix enthält: Sorbitol: 6 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

### **3. Darreichungsform**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension.

**Aussehen Pulver:** Varilrix ist ein leicht cremefarbiges bis gelbliches oder blassrosa gefärbtes Pulver in einer Durchstechflasche.

**Aussehen Lösungsmittel:** Das sterile Lösungsmittel ist eine klare und farblose Flüssigkeit in einer Injektionsspritze.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Varilrix ist indiziert zur aktiven Immunisierung gegen Varizellen:

- von gesunden Personen ab einem Alter von 9 Monaten (siehe Abschnitt 5.1) bei Vorliegen bestimmter Umstände;
- 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  $1200/\text{mm}^3$ ;
- Personen mit anderen Hinweisen auf Versagen der zellularen 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 Monaten), < 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### ***Rückverfolgbarkeit***

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

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 Varizellen 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  $1200/\text{mm}^3$  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.

#### **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 Impfversagens 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 Ver-

abreichung 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 7900 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:  $\geq 1/10$

Häufig:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Gelegentlich:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

Selten:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

Sehr selten:  $< 1/10.000$

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklasse*</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
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: $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ; rektal: $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) †, Schwellung an der Injektionsstelle†
	Gelegentlich	Fieber (axillar/oral: $> 39,0^{\circ}\text{C}$ ; rektal: $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ), Müdigkeit, Unwohlsein

\* Entsprechend 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.

Nach der zweiten Dosis traten Schmerzen, Rötung 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 Impfreaktion (hauptsächlich papulo-vesikuläre Hauteffloreszenzen) sind jedoch meistens leicht. Wie bei gesunden Personen sind Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle leichter und vorübergehender Natur.

### **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.

<b>Systemorganklasse*</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
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 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

### **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 Varzellenerkrankung.

#### **Pharmakodynamische Wirkungen**

##### **Wirksamkeit und Wirksamkeit während der breiten Anwendung (Effectiveness)**

Die Wirksamkeit der OKA-Varicella-Impfstoffe von GlaxoSmithKlines (GSK) zur Vorbeugung 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 Varizellen empfohlen war. Kinder im Alter von 12 bis 22 Monaten erhielten eine Dosis Varilrix oder zwei Dosen des Masern-Mumps-Röteln-Varizellen Kombinationsimpfstoffs 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.

<b>Gruppe</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Wirksamkeit gegen bestätigte</b>	<b>Wirksamkeit gegen mittelschwere oder</b>
---------------	------------------	-------------------------------------	---

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

Die Mehrheit der geimpften Personen in klinischen Studien war nach einer Exposition mit dem Varicella-Wildtyp-Virus entweder komplett vor klinischen Varizellen 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 Varizellen Durchbruchserkrankungen führt.

Die Auswirkung einer Dosis Varilrix auf die Reduktion von Hospitalisierungen und ambulanter Arztbesuche aufgrund von Varizellen 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 Varizelleninfektionen 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 Varizellenimpfstoff (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 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. schwerer Erkrankungen.

In einer prospektiven Kohortenstudie (mit historischen Erkrankungszahlen als Kontrolle), erhielten 67 Kinder, Jugendliche oder Erwachsene einen Varizellenimpfstoff (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 Varizellen**

Patienten mit Leukämie und Patienten unter immunsuppressiver Therapie (einschließlich Kortikosteroid-Therapie), sei es wegen eines malignen Tumors oder einer schweren chronischen Erkrankung (z.B. chronischer Niereninsuffizienz, Autoimmunkrankheiten, Bindegewebskrankheiten, schweres Bronchialasthma) oder nach Organtransplantation, neigen zu einer schweren Verlaufsform der Varizellen-Infektion. Es hat sich gezeigt, dass eine Impfung mit dem OKA-Stamm die Komplikationen von Varizellen 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 Dosis 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 Dosis 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  $\geq 13$  Jahren betrug die Serokonversionsrate (gemessen mit Immunfluoreszenz-

Test (IFA) 6 Wochen nach der zweiten Dosis 100%. Ein Jahr nach der Impfung waren alle getesteten Personen noch seropositiv.

#### **Personen mit einem hohen Risiko für schwer verlaufende Varizellen**

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

#### **Immunantwort nach intramuskulärer Verabreichung**

Die Immunogenität von Varilrix nach intramuskulärer Verabreichung wurde in einer klinischen Studie mit 328 Kindern im Alter zwischen 11 und 21 Monaten, die den Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-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**

Impfstoff: Lactose, Sorbitol, Mannit, Aminosäuren-Mischung.

Spuren: Neomycin-B-Sulfat

Die Injektionsspritze enthält Aqua ad injectionem als Lösungsmittel.

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Varilrix darf nicht mit anderen injizierbaren Impfstoffen in der gleichen Spritze gemischt werden.

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Es konnte gezeigt werden, dass das rekonstituierte Vakzin ausreichend stabil ist, um bis zu 90 Minuten bei Raumtemperatur (25°C) bzw. bis zu 8 Stunden im Kühlschrank (2°C bis 8°C) gelagert zu werden.

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

Im Kühlschrank lagern (+2°C bis +8°C).

Einfrieren bei -20°C schadet dem Impfstoff nicht, wird aber nicht empfohlen.

Das Lösungsmittel kann im Kühlschrank oder bei Raumtemperatur (bis 25°C) gelagert werden.

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

Wird Varilrix aus einem zentralen Kühllager geliefert, muss für einen gekühlten Transport, besonders in warmen Klimazonen, gesorgt werden

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

1 Durchstechflasche (Weißglastype I) mit Butyl-Gummistopfen mit dem Impfstoff.

1 Injektionsspritze (Glas Typ 1) mit 0,5 ml Aqua ad injectionem als Lösungsmittel.

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

Siehe auch Abschnitt 4.2.

Der rekonstituierte (gelöste) Impfstoff ist vor der Verabreichung per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Wenn solche Abweichungen beobachtet werden, Impfstoff nicht verabreichen.

#### **Anleitung für die Rekonstitution des Impfstoffes mit dem Lösungsmittel in einer Fertigspritze:**

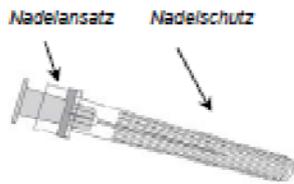
Die Rekonstitution von Varilrix erfolgt, indem das Gesamtvolumen des Lösungsmittels der Fertigspritze in die Durchstechflasche mit dem Pulver gespritzt wird.

Um die Nadel auf der Fertigspritze zu fixieren, die Anweisungen bei Abbildung 1 und 2 genau lesen.

Die Spritze, die in der Varilrix Packung geliefert wird, kann jedoch von der abgebildeten Spritze leicht abweichen (ohne Schraubgewinde). In diesem Fall ist die Nadel ohne anschrauben zu fixieren.

Abbildung 1

Nadel



Fertigspritze

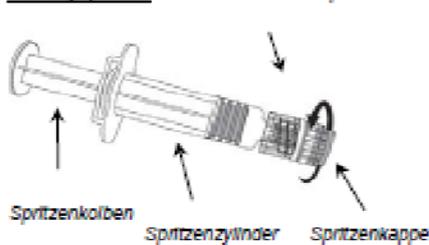
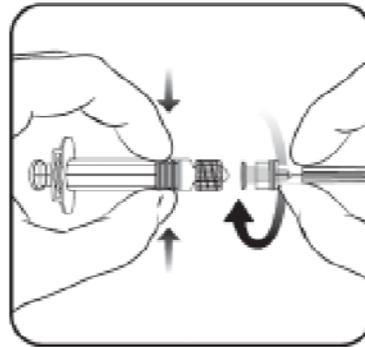


Abbildung 2



Immer die Spritze beim Zylinder halten, nicht beim Kolben oder beim Luer Lock Adapter (LLA), und die Nadel in der Axe der Spritze behalten (sowie in Abbildung 2 dargestellt). Ungeeignete Handhabung könnte zu einer Beschädigung und einer Undichte des LLA führen.

Sollte während der Zusammensetzung der Spritze der LLA abfallen, muss ein neuer Impfstoff (neue Spritze und Durchstechflasche) verwendet werden.

1. Spritze öffnen, indem die Spritzenkappe gegen den Uhrzeigersinn gedreht wird (sowie in Abbildung 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. Nadel auf der Spritze fixieren, indem man vorsichtig den Nadelansatz in den LLA schiebt und um eine Vierteldrehung im Uhrzeigersinn dreht, bis man spürt, dass sie schließt (sowie in Abbildung 2 dargestellt).

3. Harten Nadelschutz entfernen.

4. Lösungsmittel zum Pulver dazugeben. Die Mischung muss gründlich geschüttelt werden bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.

Aufgrund geringfügig abweichender pH-Werte kann die Farbe des gelösten Impfstoffes von pfirsichfarben bis fuchsienrosa variieren; diese Farbschwankungen stellen keine Beeinträchtigung der Wirksamkeit des Impfstoffes dar.

5. Den gesamten Inhalt der Durchstechflasche aufziehen.

6. Eine neue Nadel sollte für die Verabreichung des Impfstoffes verwendet werden. Nadel von der Spritze entfernen und eine Injektionsnadel fixieren indem man den Schritt 2 wiederholt.

Alkohol oder andere Desinfektionsmittel müssen vor Verabreichung vollständig von der Haut verdampft sein, da diese ansonsten den Impfstoff deaktivieren könnten.

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

**7. Inhaber der Zulassung**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien.

**8. Zulassungsnummer**

2-00180

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

17. März 1997 / 17. März 2002

**10. Stand der Information**

Juli 2021

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.