



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Shingrix Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension Herpes-Zoster-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml):
 Varicella-Zoster-Virus¹-Glykoprotein-E-Antigen^{2,3} 50 Mikrogramm

¹ Varicella-Zoster-Virus = VZV

² adjuvantiert mit AS01B; dieses enthält: Pflanzenextrakt aus *Quillaja saponaria* Molina, Fraktion 21 (QS-21) 50 Mikrogramm

3-O-Desacyl-4'-monophosphoryl-Lipid A (MPL) aus *Salmonella minnesota* 50 Mikrogramm

³ Glykoprotein E (gE) hergestellt in immortalisierten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension.

Das Pulver ist weiß.

Die Suspension ist eine opaleszente, farblose bis blass bräunliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Shingrix ist indiziert zur Vorbeugung von Herpes Zoster (HZ) und postzosterischer Neuralgie (PZN) bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter (siehe Abschnitt 5.1).

Die Anwendung von Shingrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Grundimmunisierungsschema besteht aus zwei Dosen zu je 0,5 ml: Einer ersten Startdosis gefolgt von einer zweiten Dosis 2 Monate später.

Falls es erforderlich ist, das Impfschema flexibel zu handhaben, kann die zweite Dosis im Abstand von 2 bis 6 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zur Notwendigkeit von Auffrischimpfungen nach Abschluss der Grundimmunisierung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Shingrix ist nicht indiziert zur Vorbeugung einer primären Varizelleninfektion (Windpocken).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Shingrix bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Shingrix ist ausschließlich intramuskulär zu injizieren, vorzugsweise in den M. deltoideus.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts eindeutig aufgezeichnet werden.

Vor der Impfung

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

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Impfung mit Shingrix bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Jedoch sollte die Impfung nicht wegen eines leichten Infekts wie z. B. einer Erkältung zurückgestellt werden.

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

Der Impfstoff ist ausschließlich zur prophylaktischen Anwendung bestimmt und ist nicht zur Behandlung bereits bestehender Erkrankungen vorgesehen.

Shingrix darf nicht intravasal oder intradermal verabreicht werden.

Die subkutane Verabreichung wird nicht empfohlen.

Eine unsachgemäße Verabreichung auf subkutanem Weg kann zu einer Zunahme vorübergehender lokaler Reaktionen führen.

Bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Blutgerinnungsstörung ist Shingrix mit Vorsicht zu verabreichen, da es bei diesen Personen nach intramuskulärer Injektion zu Blutungen kommen kann.

Es kann 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.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit, Immunogenität oder Wirksamkeit vor, die die Austauschbarkeit einer Shingrix-Dosis durch eine Dosis eines anderen HZ-Impfstoffes belegen.

Es liegen begrenzte Daten vor, die die Anwendung von Shingrix bei Personen mit HZ in der Anamnese und bei gebrechlichen Personen, einschließlich Patienten mit multiplen Komorbiditäten, unterstützen (siehe Abschnitt 5.1). Ärzte müssen daher den Nutzen und die Risiken einer HZ-Impfung individuell abwägen.

Anwendung systemischer immunsuppressiver Arzneimittel und Immundefizienz

Es sind Daten zur Sicherheit und Immunogenität von einer begrenzten Anzahl an immunsupprimierten Patienten mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HCT) verfügbar (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Shingrix bei Patienten mit anderen bestätigten oder vermuteten immunsuppressiven oder immundefizienten Erkrankungen wird untersucht.

Wie bei anderen Impfstoffen wird bei diesen Patienten möglicherweise keine ausreichende Immunantwort erzielt. Die Verabreichung von Shingrix bei immungeschwächten Patienten sollte nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Shingrix kann gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten, inaktivierten, saisonalen Grippeimpfstoffen verabreicht werden. Die Impfstoffe sollten in verschiedene Gliedmaßen verabreicht werden.

In einer kontrollierten, randomisierten, unverbündeten Phase-III-Studie (Zoster-004) wurden 828 Studienteilnehmer im Alter von 50 Jahren und älter mit 2 Dosen Shingrix im Abstand von 2 Monaten (0, 2-Monate-Impfschema) geimpft. Sie erhielten entweder gleichzeitig mit der ersten Dosis (N = 413) oder nicht gleichzeitig (N = 415) einen nicht-adjuvantierten, inaktivierten, saisonalen Grippeimpfstoff. Die Antikörperantworten auf beide Impfstoffe waren bei gleichzeitiger Verabreichung mit denen bei nicht gleichzeitiger Verabreichung vergleichbar.

Eine gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfstoffen wird aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Verabreichung von Shingrix bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Shingrix während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Die Auswirkung einer Verabreichung von Shingrix bei stillenden Müttern auf deren Säuglinge wurde nicht untersucht.

Es ist nicht bekannt, ob Shingrix in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Wirkungen in Bezug auf die Fertilität von Männern und Frauen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Shingrix auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Shingrix kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung haben. Nach der Verabreichung können Müdigkeit und Unwohlsein auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (insgesamt 68,1%/Dosis; schwere 3,8%/Dosis), Myalgie (insgesamt 32,9%/Dosis; schwere 2,9%/Dosis), Müdigkeit (insgesamt 32,2%/Dosis; schwere 3,0%/Dosis) und Kopfschmerzen (insgesamt 26,3%/Dosis; schwere 1,9%/Dosis). Die meisten dieser Reaktionen waren nicht langanhaltend (mittlere Dauer von 2 bis 3 Tagen). Die Reaktionen, die als schwer berichtet wurden, dauerten 1 bis 2 Tage an.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war bei Studienteilnehmern im Alter von 50 bis 69 Jahren höher als bei Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter, insbesondere hinsichtlich systemischer Nebenwirkungen wie Myalgie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber und gastrointestinaler Beschwerden.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf einer gepoolten Analyse von Daten, die in Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei 5.887 Studienteilnehmern im Alter von 50 bis 69 Jahren und 8.758 Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter erhoben wurden.

Nebenwirkungen, die während der Anwendung nach der Markteinführung berichtet wurden, sind ebenfalls aufgelistet.

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)

Siehe obenstehende Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Angioödem ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	gastrointestinale Beschwerden (einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und/oder Bauchschmerzen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
	Gelegentlich	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Schmerzen, Rötung, Schwellung), Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber
	Häufig	Pruritus an der Injektionsstelle, Unwohlsein

¹ Nebenwirkungen aus Spontanberichten

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:

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

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Varicella-Zoster-Impfstoffe, ATC-Code: J07BK03.

Wirkmechanismus

Shingrix wurde durch die Kombination des VZV-spezifischen Antigens (gE) mit einem Adjuvanssystem (AS01_B) entwickelt, um eine antigenspezifische, zelluläre und humorale Immunantwort bei Personen nach VZV-Infektion in der Kindheit zu induzieren.

Präklinische Daten zeigen, dass AS01_B eine lokale und vorübergehende Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch spezifische molekulare Signalwege induziert. Dies erleichtert die Rekrutierung und Aktivierung von gE-Antigenpräsentierenden Zellen in die Lymphknoten und führt zur Bildung von gE-spezifischen CD4-positiven T-Zellen und Antikörpern. Der Adjuvans-Effekt von AS01_B resultiert aus dem Zusammenwirken von MPL und QS-21, die in Liposomen formuliert wurden.

Wirksamkeit von Shingrix

Wirksamkeit gegen Herpes Zoster (HZ) und postzosterische Neuralgie (PZN)

In zwei Placebo-kontrollierten, Beobachter-verblindeten Phase-III-Wirksamkeitsstudien mit Shingrix wurden:

- in Studie ZOE-50 (Zoster-006) 15.405 Studienteilnehmer im Alter von 50 Jahren und älter randomisiert und erhielten im Abstand von 2 Monaten 2 Dosen entweder Shingrix (N = 7.695) oder Placebo (N = 7.710),
- in Studie ZOE-70 (Zoster-022) 13.900 Studienteilnehmer im Alter von 70 Jahren und älter randomisiert und erhielten im Abstand von 2 Monaten 2 Dosen entweder Shingrix (N = 6.950) oder Placebo (N = 6.950).

Die Studien waren nicht konzipiert, um die Wirksamkeit in Untergruppen von gebrechlichen Personen, einschließlich Patienten mit multiplen Komorbiditäten, nachzuweisen. Diese Personen wurden jedoch nicht von den Studien ausgeschlossen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit gegen HZ und PZN, die in der modifizierten geimpften Gesamtkohorte (mTVC = „modified Total Vaccinated Cohort“) ermittelt wurden, sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 3 dargestellt. Studienteilnehmer, die entweder keine zweite Impfstoffdosis erhielten oder eine bestätigte HZ-Diagnose innerhalb eines Monats nach der zweiten Dosis hatten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Shingrix senkte die Häufigkeit von HZ im Vergleich zu Placebo signifikant sowohl bei Studienteilnehmern im Alter von 50 Jahren und älter (6 Fälle gegenüber 210 Fällen in ZOE-50) als auch bei Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter (25 Fälle gegenüber 284 Fällen in der gepoolten Analyse von ZOE-50 und ZOE-70).

Es wurden ungefähr 13.000 Studienteilnehmer mit Grunderkrankungen in die Studien ZOE-50 und ZOE-70 aufgenommen. Darin eingeschlossen waren Studienteilnehmer mit Erkrankungen, die mit einem höheren Risiko für einen HZ verbunden sind. Eine

Tabelle 1: Wirksamkeit von Shingrix gegen HZ

Alter (Jahre)	Shingrix			Placebo			Wirksamkeit des Impfstoffes (%) [95 % KI]
	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmer	Anzahl an HZ-Fällen	Inzidenzrate pro 1000 Personen-jahre	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmer	Anzahl an HZ-Fällen	Inzidenzrate pro 1000 Personen-jahre	
ZOE-50*							
≥ 50	7.344	6	0,3	7.415	210	9,1	97,2 [93,7; 99,0]
50–59	3.492	3	0,3	3.525	87	7,8	96,6 [89,6; 99,4]
≥ 60	3.852	3	0,2	3.890	123	10,2	97,6 [92,7; 99,6]
60–69	2.141	2	0,3	2.166	75	10,8	97,4 [90,1; 99,7]
ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt**							
≥ 70	8.250	25	0,8	8.346	284	9,3	91,3 [86,8; 94,5]
70–79	6.468	19	0,8	6.554	216	8,9	91,3 [86,0; 94,9]
≥ 80	1.782	6	1,0	1.792	68	11,1	91,4 [80,2; 97,0]

KI Konfidenzintervall

* Über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 3,1 Jahren

** Über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 4,0 Jahren

Daten von Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter stammen aus den vorab festgelegten gepoolten Analysen von ZOE-50 und ZOE-70 (mTVC), da diese Analysen die robustesten Schätzwerte für die Wirksamkeit des Impfstoffes in dieser Altersgruppe liefern.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Shingrix gegen PZN

Alter (Jahre)	Shingrix			Placebo			Wirksamkeit des Impfstoffes (%) [95 % KI]
	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmer	Anzahl an PZN*-Fällen	Inzidenzrate pro 1000 Personen-jahre	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmer	Anzahl an PZN-Fällen	Inzidenzrate pro 1000 Personen-jahre	
ZOE-50**							
≥ 50	7.340	0	0,0	7.413	18	0,6	100 [77,1; 100]
50–59	3.491	0	0,0	3.523	8	0,6	100 [40,8; 100]
≥ 60	3.849	0	0,0	3.890	10	0,7	100 [55,2; 100]
60–69	2.140	0	0,0	2.166	2	0,2	100[§] [< 0; 100]
ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt***							
≥ 70	8.250	4	0,1	8.346	36	1,2	88,8 [68,7; 97,1]
70–79	6.468	2	0,1	6.554	29	1,2	93,0 [72,4; 99,2]
≥ 80	1.782	2	0,3	1.792	7	1,1	71,2[§] [< 0; 97,1]

* PZN wurde definiert als Zoster-assoziiertes Schmerz, bewertet mit ≥ 3 (auf einer Skala von 0–10), persistierend oder nach mehr als 90 Tagen nach Ausbruch des Zoster-Hautausschlags auftretend, unter Verwendung des „Zoster Brief Pain Inventory“ (ZBPI)

KI Konfidenzintervall

** Über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 4,1 Jahren

*** Über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 4,0 Jahren

Daten von Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter stammen aus den vorab festgelegten gepoolten Analysen von ZOE-50 und ZOE-70 (mTVC), da diese Analysen die robustesten Schätzwerte für die Wirksamkeit des Impfstoffes in dieser Altersgruppe liefern.

§ statistisch nicht signifikant

Post-hoc-Analyse der Wirksamkeit gegen bestätigten HZ, die bei Patienten mit häufigen Erkrankungen (chronische Nierenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, koronare Herzkrankheit, Depression oder Diabetes mellitus) durchge-

führt wurde, zeigt, dass die Wirksamkeit des Impfstoffes der Gesamtwirksamkeit gegen HZ entspricht.

Shingrix senkte die Häufigkeit von PZN im Vergleich zu Placebo signifikant sowohl bei

Studienteilnehmern im Alter von 50 Jahren und älter (0 Fälle gegenüber 18 Fällen in ZOE-50) als auch bei Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter (4 Fälle gegenüber 36 Fällen in der gepoolten Analyse von ZOE-50 und ZOE-70).

Der Nutzen von Shingrix bei der Vorbeugung von PZN kann auf die Wirkung des Impfstoffes zur Vorbeugung von HZ zurückgeführt werden. Eine weitere Verringerung der PZN-Häufigkeit bei Studienteilnehmern mit bestätigtem HZ konnte aufgrund der begrenzten Anzahl von HZ-Fällen in der Impfstoffgruppe nicht nachgewiesen werden.

Im vierten Jahr nach der Impfung war die Wirksamkeit gegen HZ bei Studienteilnehmern im Alter von 50 Jahren und älter 93,1 % (95 % KI: 81,2; 98,2) und bei Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter 87,9 % (95 % KI: 73,3; 95,4). Die Schutzdauer über 4 Jahre hinaus wird derzeit untersucht.

Wirksamkeit gegen andere HZ-bedingte Komplikationen neben PZN

Es wurden folgende andere HZ-bedingte Komplikationen ausgewertet: HZ-Vaskulitis, Dissemination, Augenerkrankung, neurologische Erkrankung, viszerale Erkrankung und Schlaganfall. In der gepoolten Analyse von ZOE-50 und ZOE-70 reduzierte Shingrix diese HZ-bedingten Komplikationen signifikant bei Studienteilnehmern im Alter von 50 Jahren und älter um 93,7 % (1 Fall gegenüber 16 Fällen; 95 % KI: 59,5; 99,9) sowie bei Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter um 91,6 % (1 Fall gegenüber 12 Fällen; 95 % KI: 43,3; 99,8). Während dieser Studien wurden keine Fälle von viszeraler Erkrankung oder Schlaganfall berichtet.

Wirkung von Shingrix auf HZ-bedingte Schmerzen

Insgesamt zeigte sich bei den mit Shingrix geimpften Studienteilnehmern ein allgemeiner Trend zu weniger schwerwiegenden HZ-bedingten Schmerzen im Vergleich zu Studienteilnehmern, die Placebo erhielten. Infolge der hohen Impfstoffwirksamkeit gegen HZ kam es nur zu einer geringen Anzahl von Durchbruchserkrankungen, so dass keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Studienziele gemacht werden konnten.

Bei Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter mit mindestens einer bestätigten HZ-Episode (ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt) reduzierte Shingrix signifikant den Einsatz HZ-bedingter Schmerzmedikation um 39,0 % (95 % KI: 11,9; 63,3) sowie die Dauer des Einsatzes von Schmerzmitteln um 50,6 % (95 % KI: 8,8; 73,2). Die mittlere Dauer des Schmerzmitteleinsatzes bei bestätigten HZ-Episoden betrug 32,0 Tage in der Shingrix-Gruppe und 44,0 Tage in der Placebo-Gruppe.

Bei Studienteilnehmern mit mindestens einer bestätigten HZ-Episode reduzierte Shingrix signifikant den maximalen durchschnittlichen Schmerzwert gegenüber Placebo über die gesamte HZ-Episode (Mittelwert bei Studienteilnehmern im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50) = 3,9 gegenüber 5,5; P-Wert = 0,049 sowie Mittelwert bei Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt) = 4,5 gegenüber 5,6; P-Wert = 0,043). Darüber hinaus reduzierte Shingrix bei Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt) signifikant den maximalen schlechtesten Schmerzwert gegenüber Placebo über die gesamte HZ-Episode (Mittelwert = 5,7 gegenüber 7,0; P-Wert = 0,032).

Der Wert für die Krankheitslast („Burden of illness“ = BOI) verbindet die Häufigkeit von HZ mit der Schwere und Dauer akuter und chronischer HZ-bedingter Schmerzen über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Beginn des Ausschlages.

Die Wirksamkeit von Shingrix bei der Reduktion der Krankheitslast betrug 98,4 % (95 % KI: 92,2; 100) bei Studienteilnehmern im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50) sowie 92,1 % (95 % KI: 90,4; 93,8) bei Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-50 und ZOE gepoolt).

Immunogenität von Shingrix

Ein immunologisches Schutz-Korrelat ist nicht etabliert. Die Höhe der Immunantwort, der Schutz gegen HZ bietet, ist daher nicht bekannt.

Die Immunantwort auf Shingrix wurden in einer Untergruppe von Studienteilnehmern aus den Phase-III-Wirksamkeitsstudien ZOE-50 (humorale Immunogenität und zellvermittelte Immunogenität) und ZOE-70 (humorale Immunogenität) untersucht. Shingrix rief 1 Monat nach der zweiten Dosis im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Impfung höhere gE-spezifische humorale und zellvermittelte Immunantworten hervor.

Die Ergebnisse zur humoralen und zellvermittelten Immunogenität sind in Tabelle 3 unten bzw. Tabelle 4 auf Seite 5 dargestellt.

Daten aus einer unverblindeten, einarmigen Phase-II-Nachverfolgungsstudie mit Studienteilnehmern im Alter von 60 Jahren und älter (Zoster-024) zeigen, dass die Impfstoff-induzierte Immunantwort (humorale und zellvermittelte Immunogenität) nach dem 0, 2-Monate-Impfschema bis zu 6 Jahre persistiert (N = 119). Die mittlere Anti-gE-Antikörperkonzentration war mehr als 7-fach über der mittleren Konzentration zum Zeitpunkt vor der Impfung. Die mittlere Häufigkeit von gE-spezifischen CD4[2+]-T-Zellen war mehr als das 3,7-fache über der mittleren Häufigkeit zum Zeitpunkt vor der Impfung.

Immunogenität bei Studienteilnehmern, die 2 Dosen Shingrix im Abstand von 6 Monaten erhielten

Die Wirksamkeit von Shingrix wurde für das 0, 6-Monate-Impfschema nicht untersucht. In einer unverblindeten Phase-III-Studie (Zoster-026) wurden 238 Studienteilnehmer im Alter von 50 Jahren und älter randomisiert, die 2 Dosen Shingrix im Abstand von entweder 2 oder 6 Monaten erhielten (0, 2-Monate- oder 0, 6-Monate-Impfschema). Es wurde gezeigt, dass die humorale Immunantwort nach dem 0, 6-Monate-Impfschema der Antwort nach dem 0, 2-Monate-Impfschema nicht unterlegen war. Die Anti-gE-Antikörperkonzentration betrug 1 Monat nach der letzten Impfstoffdosis 38.153,7 mIE/ml (95 % KI: 34.205,8; 42.557,3) nach dem 0, 6-Monate-Impfschema sowie 44.376,3 mIE/ml (95 % KI:

Tabelle 3: Humorale Immunogenität von Shingrix bei Studienteilnehmern im Alter von 50 Jahren und älter (ATP-Kohorte für Immunogenität)

Anti-gE-Immunantwort [^]						
Altersgruppe (Jahre)	Monat 3*			Monat 38**		
	N	GMC (mIE/ml) (95 % KI)	Mittlere Erhöhung der Konzentrationen gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)	N	GMC (mIE/ml) (95 % KI)	Mittlere Erhöhung der Konzentrationen gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)
ZOE-50						
≥ 50	1.070	52.376,6 (50.264,1; 54.577,9)	41,9 (20,8; 86,9)	967	11.919,6 (11.345,6; 12.522,7)	9,3 (4,9; 19,5)
ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt						
≥ 70	742	49.691,5 (47.250,8; 52.258,2)	34,3 (16,7; 68,5)	648	10.507,7 (9.899,2; 11.153,6)	7,2 (3,5; 14,5)

ATP „According-To-Protocol“

[^] Anti-gE-Immunantwort = Anti-gE-Antikörperspiegel, gemessen durch Anti-gE „enzyme-linked immunosorbent assay“ (gE ELISA)

* Monat 3 = 1 Monat nach der zweiten Dosis

** Monat 38 = 3 Jahre nach der zweiten Dosis

N Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmer zum angegebenen Zeitpunkt (für die GMC)

KI Konfidenzintervall

GMC Geometrische mittlere Anti-gE-Antikörperkonzentration

Q1; Q3 erstes und drittes Quartil


Tabelle 4: Zellvermittelte Immunogenität von Shingrix bei Studienteilnehmern im Alter von 50 Jahren und älter (ATP-Kohorte für Immunogenität)

gE-spezifische CD4[2+]-T-Zell-Antwort [^]						
Altersgruppe (Jahre)	Monat 3*			Monat 38**		
	N	Mittlere Häufigkeit (Q1; Q3)	Mittlere Erhöhung der Häufigkeit gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)	N	Mittlere Häufigkeit (Q1; Q3)	Mittlere Erhöhung der Häufigkeit gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)
ZOE-50						
≥ 50	164	1.844,1 (1.253,6; 2.932,3)	24,6 (9,9; 744,2)	152	738,9 (355,7; 1.206,5)	7,9 (2,7; 31,6)
≥ 70***	52	1.494,6 (922,9; 2.067,1)	33,2 (10,0; 1.052,0)	46	480,2 (196,1; 972,4)	7,3 (1,7; 31,6)

ATP „According-To-Protocol“

[^] gE-spezifische CD4[2+]-T-Zell-Antwort = gE-spezifische CD4+-T-Zellaktivität, gemessen durch intrazelluläre Cytokin-Färbung (ICS) (CD4[2+]-T-Zellen = CD4+-T-Zellen, die mindestens 2 von 4 ausgewählten Immunmarkern exprimieren)

* Monat 3 = 1 Monat nach der zweiten Dosis

** Monat 38 = 3 Jahre nach der zweiten Dosis

N Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmer zum angegebenen Zeitpunkt (für die GMC)

Q1; Q3 erstes und drittes Quartil

*** die gE-spezifische CD4[2+]-Daten in der Altersgruppe der Studienteilnehmer im Alter von 70 Jahren und älter wurden in ZOE-50 generiert, da die CD4+-T-Zellaktivität in ZOE-70 nicht untersucht wurde.

39.697,0; 49.607,2) nach dem 0, 2-Monate-Impfschema.

Studienteilnehmer mit HZ vor der Impfung in der Anamnese

Studienteilnehmer mit HZ in der Anamnese wurden aus ZOE-50 und ZOE-70 ausgeschlossen. In einer nicht kontrollierten, unverbundenen Phase-III-Studie (Zoster-033) erhielten 96 Studienteilnehmer im Alter von 50 Jahren und älter mit einem ärztlich dokumentierten HZ in der Anamnese 2 Dosen Shingrix im Abstand von 2 Monaten. Eine Bestätigung der HZ-Fälle durch Laboruntersuchungen war nicht Bestandteil der Studie. Die Anti-gE-Antikörperkonzentration betrug 1 Monat nach der letzten Impfstoffdosis 47.758,7 mlE/ml (95 % KI: 42.258,8; 53.974,4).

Es gab 9 Berichte eines Verdachts auf HZ bei 6 Studienteilnehmern innerhalb einer Nachbeobachtungsdauer von einem Jahr. Dies ist eine höhere Rezidivrate als allgemein in Beobachtungsstudien bei ungeimpften Personen mit HZ in der Anamnese berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Immunsupprimierte Studienteilnehmer

Zwei Phase-I/II-Studien (Zoster-001 und Zoster-015) wurden bei Patienten nach einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation oder mit HIV-Infektion durchgeführt. Insgesamt erhielten 135 Studienteilnehmer, von denen 73 im Alter von 50 Jahren und älter waren, mindestens eine Dosis Shingrix. Es wurde gezeigt, dass Shingrix immunogen und gut verträglich ist.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Shingrix eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Vorbeugung von Varicella-Zoster-Virus-Reaktivierung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten Toxizität und Toxizität bei wiederholter Gabe, zur lokalen Verträglichkeit, zur kardiovaskulären bzw. respiratorischen Sicherheitspharmakologie sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver (gE-Antigen):

Saccharose

Polysorbat 80

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat

Kaliummonohydrogenphosphat

Suspension (AS01_B-Adjuvanssystem):

Colfosceriloleat (DOPC)

Cholesterin

Natriumchlorid

Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat

Kaliumdihydrogenphosphat

Wasser für Injektionszwecke

Adjuvans siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach der Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 30°C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte der Impfstoff sofort verwendet werden. Falls er

nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten üblicherweise 6 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Pulver für 1 Dosis in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Butylgummi)
- Suspension für 1 Dosis in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Butylgummi)

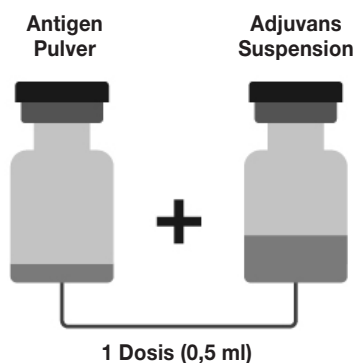
Shingrix ist in Packungsgrößen zu 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Suspension oder zu 10 Durchstechflaschen mit Pulver und 10 Durchstechflaschen mit Suspension erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Shingrix ist als Durchstechflasche mit einer braunen Verschlusskappe, die das Pulver (Antigen) enthält, und einer Durchstechflasche mit einer blau-grünen Verschlusskappe, die die Suspension (Adjuvans) enthält, verfügbar.

Das Pulver und die Suspension müssen vor der Verabreichung rekonstituiert werden.



Das Pulver und die Suspension sind per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder Veränderungen des Aussehens zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht rekonstituiert werden.

Wie Shingrix zubereitet wird:

Shingrix ist vor der Verabreichung zu rekonstituieren.

1. Entnehmen Sie mit einer Spritze den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche mit der Suspension.
2. Geben Sie den gesamten Inhalt der Spritze in die Durchstechflasche mit dem Pulver.
3. Schütteln Sie vorsichtig, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat.

Der rekonstituierte Impfstoff ist eine opaleszente, farblose bis blass bräunliche Flüssigkeit.

Der rekonstituierte Impfstoff ist per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder Veränderungen des Aussehens zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Nach der Rekonstitution sollte der Impfstoff umgehend verabreicht werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Impfstoff im Kühlschrank (2°C bis 8°C) aufbewahrt werden. Falls der Impfstoff nicht innerhalb von 6 Stunden verabreicht wird, ist er zu verworfen.

Vor der Verabreichung:

1. Entnehmen Sie mit einer Spritze den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche mit dem rekonstituierten Impfstoff.
2. Wechseln Sie die Nadel, um den Impfstoff mit einer neuen Nadel zu verabreichen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1272/001
EU/1/18/1272/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

April 2019

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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>

13. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

EU/1/18/1272/001
1 Durchstechflasche + 1 Durchstechflasche
EU/1/18/1272/002
10 Durchstechflaschen + 10 Durchstechflaschen

PAE 22592

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt