

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;
- Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit erhöhtem Risiko für HZ.

Die Anwendung von Shingrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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).

Bei Personen, die krankheitsbedingt oder durch eine Therapie immundefizient oder immunsupprimiert sind oder werden könnten und die von einem kürzeren Impfschema profitieren würden, kann die zweite Dosis 1 bis 2 Monate 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 kann bei Personen, die früher mit einem attenuierten Herpes-Zoster-Lebendimpfstoff geimpft wurden, nach demselben

Impfschema verabreicht werden (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 AnwendungRückverfolgbarkeit

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

In einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung bei Personen im Alter von 65 Jahren und älter wurde während der 42 Tage nach der Impfung mit Shingrix ein erhöhtes Risiko für das Guillain-Barré-Syndrom (geschätzte 3 zusätzliche Fälle pro eine Million verabreichter Dosen) beobachtet. Die vorliegenden Informationen reichen nicht aus, um einen kausalen Zusammenhang mit der Impfung mit Shingrix zu bestimmen.

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 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1). Ärzte müssen daher den Nutzen und die Risiken einer HZ-Impfung individuell abwägen.

Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Shingrix kann gleichzeitig mit einem nicht-adjuvantierten, inaktivierten, saisonalen Grippeimpfstoff, 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPV23), 13-valenten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (PCV13) oder Diphtherie-Tetanus-azellulären Pertussis-Impfstoff mit reduziertem Antigengehalt (dTPa) verabreicht werden. Die Impfstoffe sollten in verschiedene Gliedmaßen verabreicht werden.

In vier kontrollierten, randomisierten, unverbundenen klinischen Phase-III-Studien wurden Erwachsene 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 oder nicht gleichzeitig einen nicht-adjuvantierten, inaktivierten, saisonalen Grippeimpfstoff (N = 828; Zoster-004), einen PPV23-Impfstoff (N = 865; Zoster-035), einen PCV13-Impfstoff (N = 912; Zoster-059) oder einen dTpa-Impfstoff adsorbiert an 0,3 Milligramm Al³⁺ (N = 830; Zoster-042). Die Immunantworten der gleichzeitig verabreichten Impfstoffe wurden nicht beeinflusst, mit Ausnahme von niedrigeren geometrischen Mittelwertkonzentrationen (GMCs) für eins der Pertussis-Antigene (Pertactin), wenn Shingrix gleichzeitig mit dem dTpa-Impfstoff verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Daten ist nicht bekannt.

Die Nebenwirkungen Fieber und Schüttelfrost traten häufiger auf, wenn der PPV23-Impfstoff gleichzeitig mit Shingrix verabreicht wurde (16 % bzw. 21 %), verglichen mit der alleinigen Verabreichung von Shingrix (7 % für beide Nebenwirkungen).

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

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

Bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen 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 (mediane Dauer von 2 bis 3 Tagen). Die Reaktionen, die als schwer berichtet wurden, dauerten 1 bis 2 Tage an.

Bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter, die krankheitsbedingt oder durch eine Therapie immundefizient oder immunsupprimiert sind (im weiteren als immungeschwächt bezeichnet), stimmte das Nebenwirkungsprofil mit dem überein, das bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter beobachtet wurde. Es liegen nur be-

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse ¹	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Angioödem ²
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 Entsprechend der MedDRA (medical dictionary for regulatory activities)-Terminologie

² Nebenwirkungen aus Spontanberichten

grenzte Daten für Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren mit erhöhtem Risiko für HZ vor, die nicht immungeschwächt sind.

Insgesamt traten einige Nebenwirkungen in jüngeren Altersgruppen häufiger auf:

- In Studien bei immungeschwächten Erwachsenen ab 18 Jahren (gepoolte Analyse) war die Häufigkeit von Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Myalgie, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Fieber bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren höher als bei Erwachsenen ab 50 Jahren.
- In Studien bei Erwachsenen ab 50 Jahren (gepoolte Analyse) war die Häufigkeit von Myalgie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber und gastrointestinaler Beschwerden bei Erwachsenen im Alter von 50 bis 69 Jahren höher als bei Erwachsenen ab 70 Jahren.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf einer gepoolten Analyse von Daten, die in Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei 5 887 Erwachsenen im Alter von 50 bis 69 Jahren und 8 758 Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und älter erhoben wurden.

In klinischen Studien bei immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter (1 587 Studienteilnehmer) stimmte das Nebenwirkungsprofil mit den folgenden Daten in Tabelle 1 überein.

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)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe obenstehende Tabelle

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: Impfstoffe, 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.

Klinische Wirksamkeit von Shingrix

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

Zwei Placebo-kontrollierte, Beobachter-verblindete Phase-III-Wirksamkeitsstudien wurden mit Shingrix bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt, die 2 Dosen im Abstand von 2 Monaten erhielten:

- In Studie ZOE-50 (Zoster-006) bestand die geimpfte Gesamtkohorte (TVC = „Total Vaccinated Cohort“) aus 15 405 Studienteilnehmern im Alter von 50 Jahren und älter, die mindestens eine Dosis entweder Shingrix (N = 7 695) oder Placebo (N = 7 710) erhielten,
- In Studie ZOE-70 (Zoster-022) bestand die TVC aus 13 900 Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter, die mindestens eine Dosis entweder Shingrix (N = 6 950) oder Placebo (N = 6 950) erhielten.

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.

Zwei Placebo-kontrollierte, Beobachter-verblindete Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Shingrix wurden bei immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter durchgeführt, die 2 Dosen im Abstand von 1 bis 2 Monaten erhielten:

- In Studie Zoster-002 bestand die TVC aus 1 846 Empfängern von autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (aHSZT), die mindestens eine Dosis entweder Shingrix (N = 922) oder Placebo (N = 924) 50 bis 70 Tage nach der Transplantation erhielten. 21,3 % (Shingrix) bzw. 20,5 % (Placebo) der Studienteilnehmer erhielten von der HSZT bis zu 30 Tage nach der zweiten Dosis mindestens eine immunsuppressive Behandlung (für die Dauer von mindestens einem Tag) (TVC). Das Verhältnis der Studienteilnehmer aufgeteilt nach Grunderkrankungen betrug 53,1 % (Shingrix) bzw. 53,4 % (Placebo) mit multiplem Myelom (MM) zu 46,9 % (Shingrix) bzw. 46,6 % (Placebo) mit anderen Diagnosen.
- In Studie Zoster-039 bestand die TVC aus 562 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die mindestens eine Dosis entweder Shingrix (N = 283) oder Placebo (N = 279) während einer Krebstherapie (37 %) oder nach Abschluss der Krebstherapie (63 %) erhielten. Das Verhältnis der Studienteilnehmer aufgeteilt nach Grunderkrankungen betrug 70,7 % (Shingrix) bzw. 71,3 % (Placebo) mit MM und anderen Krankheiten zu 14,5 % (Shingrix) bzw. 14,0 % (Placebo) mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) und 14,8 % (Shingrix) bzw. 14,7 % (Placebo) mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL). Diese Studien waren nicht konzipiert, um die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung einer immunsuppressiven Therapie auf die Wirksamkeit des Impfstoffes oder die Auswirkungen spezifischer im-

munsuppressiver Behandlungen auf die Wirksamkeit des Impfstoffes zu untersuchen. Die meisten Geimpften erhielten zum Zeitpunkt der Impfung keine immunsuppressive Therapie (siehe oben). In den untersuchten Populationen wurden nicht alle Methoden der immunsuppressiven Therapien angewendet.

Die Häufigkeit des Auftretens von HZ und PZN sowie die Wirksamkeit des Impfstoffes wurden in der modifizierten geimpften Gesamtkohorte (mTVC = „modified Total Vaccinated Cohort“) untersucht. 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 bei:

- Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50): 6 Fälle gegenüber 210 Fällen;
- Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und älter (gepoolte Analyse von ZOE-50 und ZOE-70): 25 Fälle gegenüber 284 Fällen;
- Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit aHSZT (Zoster-002): 49 Fälle gegenüber 135 Fällen;
- Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit malignen hämatologischen Erkrankungen (Zoster-039): 2 Fälle gegenüber 14 Fällen. Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde post-hoc ermittelt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffes gegen HZ sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Shingrix gegen HZ (mTVC)

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]
Zoster-002*** (aHSZT-Empfänger#)							
≥ 18	870	49	30,0	851	135	94,3	68,2 [55,5; 77,6]
18–49	213	9	21,5	212	29	76,0	71,8 [38,7; 88,3]
≥ 50	657	40	33,0	639	106	100,9	67,3 [52,6; 77,9]

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 2

Alter (Jahre)	Shingrix			Placebo			Wirksamkeit des Impfstoffes (%) [95 % KI]
	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmer	Anzahl an HZ-Fällen	Inzidenzrate pro 1000 Personenjahre	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmer	Anzahl an HZ-Fällen	Inzidenzrate pro 1000 Personenjahre	
Zoster-039 (Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen#)							
≥ 18	259	2	8,5	256	14	66,2	87,2**** [44,2; 98,6]

KI Konfidenzintervall

* Über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 3,1 Jahren

** Über eine mediane 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.

*** Über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten

**** Ermittlung der Wirksamkeit des Impfstoffes erfolgte post-hoc; mediane Nachbeobachtungszeit von 11,1 Monaten

Antivirale Prophylaxe gemäß dem lokalen Therapiestandard war zulässig

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

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

- Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50): 0 Fälle gegenüber 18 Fällen;
- Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und älter (gepoolte Analyse von ZOE-50 und ZOE-70): 4 Fälle gegenüber 36 Fällen;
- Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit aHSZT (Zoster-002): 1 Fall gegenüber 9 Fällen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffes gegen PZN sind in Tabelle 3 auf Seite 5 dargestellt.

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 (ZOE-50) 93,1 % (95 % KI: 81,2; 98,2) und bei Studienteilnehmern im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt) 87,9 % (95 % KI: 73,3; 95,4). Die Schutzdauer über 4 Jahre hinaus wird derzeit untersucht.

In Studie Zoster-002 betrug die Wirksamkeit gegen HZ während einer Nachbeobachtungszeit, die 1 Monat nach der zweiten Dosis begann (entspricht etwa 6 Mo-

nate nach aHSZT) und bis 1 Jahr nach der aHSZT, wenn das Risiko für HZ am höchsten ist, dauerte, 76,2 % (95 % KI: 61,1; 86,0).

Wirksamkeit gegen andere HZ-bedingte Komplikationen neben PZN

Es wurden folgende andere HZ-bedingte Komplikationen (neben PZN) ausgewertet: HZ-Vaskulitis, Dissemination, Augenerkrankung, neurologische Erkrankung einschließlich Schlaganfall und viszerale Erkrankung. 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.

In Studie Zoster-002 reduzierte Shingrix die HZ-bedingten Komplikationen bei aHSZT-Empfängern im Alter von 18 Jahren und älter signifikant um 77,8 % (95 % KI: 19,0; 96,0) (3 Fälle gegenüber 13 Fällen).

Darüber hinaus reduzierte Shingrix in Studie Zoster-002 die HZ-bedingten Krankenhausaufenthalte signifikant um 84,7 % (95 % KI: 32,1; 96,6) (2 Fälle gegenüber 13 Fällen).

Wirkung von Shingrix auf HZ-bedingte Schmerzen

Insgesamt zeigte sich in den Studien ZOE-50 und ZOE-70 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 mediane 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 Ausschlags.

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).

In Studie Zoster-002 reduzierte Shingrix die Dauer schwerwiegender „schlimmster“ HZ-assoziiierter Schmerzen bei aHSZT-Empfängern im Alter von 18 Jahren und älter mit mindestens einer bestätigten HZ-Episode signifikant um 38,5 % (95 % KI: 11,0; 57,6). Shingrix reduzierte signifikant den maximalen durchschnittlichen Schmerzwert gegenüber Placebo über die gesamte HZ-Episode (Mittelwert = 4,7 gegenüber 5,7; P-Wert = 0,018) und den maximalen schlechtesten Schmerzwert gegenüber Placebo über die gesamte HZ-Episode (Mittelwert = 5,8 gegenüber 7,1; P-Wert = 0,011).

Der Anteil der Studienteilnehmern mit mindestens einer bestätigten HZ-Episode in

Tabelle 3: Wirksamkeit von Shingrix gegen PZN (mTVC)

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]
Zoster-002**** (aHSZT-Empfänger#)							
≥ 18	870	1	0,5	851	9	4,9	89,3 [22,5; 99,8]
18–49	213	0	0,0	212	1	2,2	100,0[§] [< 0; 100,0]
≥ 50	657	1	0,7	639	8	5,8	88,0 [10,4; 99,8]

* 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 mediane Nachbeobachtungszeit von 4,1 Jahren

*** Über eine mediane 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.

**** Über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten

§ statistisch nicht signifikant

Antivirale Prophylaxe gemäß dem lokalen Therapiestandard war zulässig

Studie Zoster-002, die mindestens ein Schmerzmittel verwendeten, betrug 65,3% in der Shingrix-Gruppe und 69,6% in der Placebo-Gruppe. Die mediane Dauer des Schmerzmitteleinsatzes betrug 21,5 Tage in der Shingrix-Gruppe und 47,5 Tage in der Placebo-Gruppe.

Darüber hinaus betrug in Studie Zoster-002 die Wirksamkeit von Shingrix bei der Reduktion der Krankheitslast 82,5% (95% KI: 73,6; 91,4).

Immunogenität von Shingrix

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

Bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter wurde die Immunantwort auf 2 Dosen Shingrix, verabreicht im Abstand von 2 Monaten, in einer Untergruppe von Studienteilnehmern aus den Phase-III-Wirksamkeitsstudien ZOE-50 (humorale Immunogenität und zellvermittelte Immunogenität) und ZOE-70 (humorale Immunogenität) untersucht.

Die durch Shingrix hervorgerufenen gE-spezifischen humoralen und zellvermittelten

Immunantworten sind in Tabelle 4 bzw. Tabelle 5 auf Seite 6 dargestellt.

Daten aus einer unverblindeten, einarmigen klinischen Phase-II-Nachverfolgungsstudie mit Erwachsenen 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 mediane Anti-gE-Antikörperkonzentration war mehr als 7-fach über der medianen Konzentration zum Zeitpunkt vor der Impfung. Die mediane Häufigkeit von gE-spezifischen CD4[2+]-T-Zellen war mehr als das 3,7-fache über der medianen Häufigkeit zum Zeitpunkt vor der Impfung.

Bei immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter wurden die humorale Immunogenität und zellvermittelte Immunogenität von 2 Dosen Shingrix, verabreicht im Abstand von 1 bis 2 Monaten, wie folgt untersucht:

– In der Phase I/II-Studie Zoster-015 bei HIV-infizierten Studienteilnehmern, von denen die Mehrzahl (76,42%) unter antiretroviraler Therapie (mindestens ein

Jahr lang) mit einer CD4-T-Zellzahl von $\geq 200/\text{mm}^3$ stabil war;

- In der Phase II/III-Studie Zoster-028 bei Patienten mit soliden Tumoren, die sich einer Chemotherapie unterzogen;
- In den drei Phase-III-Studien Zoster-002 bei aHSZT-Empfängern, die nach der Transplantation geimpft wurden, Zoster-039 bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die während der Krebstherapie oder nach Abschluss der Krebstherapie geimpft wurden und Zoster-041 bei Nierentransplantat-Empfängern, die zum Zeitpunkt der Impfung eine chronische immunsuppressive Behandlung erhielten.

Die durch Shingrix hervorgerufenen gE-spezifischen humoralen und zellvermittelten Immunantworten in allen untersuchten, immungeschwächten Populationen sind in Tabelle 6 auf Seite 7 bzw. Tabelle 7 auf Seite 8 dargestellt.

In Studie Zoster-028 betrug die GMC 1 Monat nach der zweiten Dosis 22 974,3 (19 080,0; 27 663,5) in der Gruppe, die die erste Dosis Shingrix mindestens 10 Tage vor Beginn eines Chemotherapiezyklus erhielt (PreChemo-Gruppe), und 9 328,0

Tabelle 4: Humorale Immunogenität von Shingrix bei Erwachsenen 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)	Mediane Erhöhung der Konzentrationen gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)	N	GMC (mIE/ml) (95 % KI)	Mediane 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 5: Zellvermittelte Immunogenität von Shingrix bei Erwachsenen 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	Mediane Häufigkeit (Q1; Q3)	Mediane Erhöhung der Häufigkeit gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)	N	Mediane Häufigkeit (Q1; Q3)	Mediane 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 mediane Häufigkeit)

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 nur in ZOE-50 generiert, da die CD4+-T-Zellaktivität in ZOE-70 nicht untersucht wurde.

(4 492,5; 19 368,2) in der Gruppe, die die erste Dosis Shingrix gleichzeitig mit dem Chemotherapiezyklus erhielt (OnChemo-Gruppe).

In Studie Zoster-039 betrug die GMC 1 Monat nach der zweiten Dosis 19 934,7 (14 674,1; 27 081,2) in der Gruppe, die die erste Dosis Shingrix nach Abschluss der Krebstherapie erhielt, und 5 777,4 (3 342,5; 9 985,9) in der Gruppe, die die erste Dosis Shingrix während der Krebstherapie erhielt.

Die klinische Relevanz hinsichtlich der kurz- und langfristigen Auswirkungen auf die Wirksamkeit ist nicht bekannt.

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 klinischen 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: 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 aus-

geschlossen. In einer nicht kontrollierten, unverblindeten klinischen 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 mIE/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).



Tabelle 6: Humorale Immunogenität von Shingrix bei immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter (ATP-Kohorte für Immunogenität)

Anti-gE-Immunantwort [^]					
Monat 3			Monat 13/18/25		
N	GMC (mIE/ml) (95 % KI)	Mediane Erhöhung der Konzentrationen gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)	N	GMC (mIE/ml) (95 % KI)	Mediane Erhöhung der Konzentrationen gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)
Zoster-002 (aHSZT-Empfänger)					
82	12 753,2 (7 973,0; 20 399,4)	14,1 (1,7; 137,0)	54	Monat 13: 3 183,8 (1 869,8; 5 421,2)	Monat 13: 2,7 (1,0; 24,0)
			39	Monat 25: 2 819,0 (1 387,1; 5 729,1)	Monat 25: 1,3 (0,6; 44,7)
Zoster-028 (Patienten mit soliden Tumoren)					
87	18 291,7 (14 432,1; 23 183,5)	21,5 (7,0; 45,2)	68	Monat 13: 4 477,3 (3 482,4; 5 756,3)	Monat 13: 4,1 (2,1; 7,9)
Zoster-039 (Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen)					
217	13 445,6 (10 158,9; 17 795,6)	17,2 (1,4; 87,4)	167	Monat 13: 5 202,7 (4 074,8; 6 642,8)	Monat 13: 5,1 (1,1; 17,0)
Zoster-041 (Nierentransplantat-Empfänger)					
121	19 163,8 (15 041,5; 24 416,0)	15,1 (6,1; 35,0)	111	Monat 13: 8 545,1 (6 753,7; 10 811,5)	Monat 13: 6,5 (3,1; 13,3)
Zoster-015 (HIV-infizierte Studienteilnehmer)					
53	42 723,6 (31 233,0; 58 441,6)	40,9 (18,8; 93,0)	49	Monat 18: 25 242,2 (19 618,9; 32 477,3)	Monat 18: 24,0 (9,8; 39,7)

ATP „According-To-Protocol“

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

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

Immunogenität bei Personen, die früher mit einem attenuierten Herpes-Zoster (HZ)-Lebendimpfstoff geimpft wurden

In einer unverbundenen, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie (Zoster-048) wurde ein Impfschema mit 2 Dosen Shingrix im Abstand von 2 Monaten bei 215 Studienteilnehmern im Alter von 65 Jahren und älter mit früherer Impfung mit einem attenuierten HZ-Lebendimpfstoff 5 oder mehr Jahre zuvor im Vergleich zu 215 entsprechenden Studienteilnehmern untersucht, die nie zuvor mit einem attenuierten HZ-Lebendimpfstoff geimpft wurden. Die Immunantwort auf Shingrix wurde durch eine frühere Impfung mit einem attenuierten HZ-Lebendimpfstoff nicht beeinflusst.

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 (E 433)
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (E 339)
Kaliummonohydrogenphosphat (E 340)

Suspension (AS01_B-Adjuvanssystem)

Colfosceriloleat (DOPC) (E 322)
Cholesterol
Natriumchlorid
Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat (E 339)

Kaliumdihydrogenphosphat (E 340)
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.

Tabelle 7: Zellvermittelte Immunogenität von Shingrix bei immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter (ATP-Kohorte für Immunogenität)

gE-spezifische CD4[2+]-T-Zell-Antwort [^]					
Monat 3			Monat 13/18/25		
N	Mediane Häufigkeit (Q1; Q3)	Mediane Erhöhung der Häufigkeit gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)	N	Mediane Häufigkeit (Q1; Q3)	Mediane Erhöhung der Häufigkeit gegenüber dem Zeitpunkt vor der Impfung (Q1; Q3)
Zoster-002 (aHSZT-Empfänger)					
51	6 644,9 (1 438,3; 13 298,6)	109,0 (34,4; 2.716,4)	32	Monat 13: 1 706,4 (591,4; 5 207,0)	Monat 13: 43,6 (13,1; 977,8)
			30	Monat 25: 2 294,4 (455,2; 3 633,2)	Monat 25: 50,9 (15,3; 515,2)
Zoster-028* (Patienten mit soliden Tumoren)					
22	778,8 (393,1; 1 098,2)	4,9 (1,7; 33,0)	18	Monat 13: 332,9 (114,9; 604,6)	Monat 13: 2,0 (1,3; 5,2)
Zoster-039 (Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen)					
53	3 081,9 (1 766,2; 7 413,6)	45,9 (16,4; 2.221,9)	44	Monat 13: 1 006,7 (416,0; 3 284,5)	Monat 13: 21,4 (7,5; 351,4)
Zoster-041 (Nierentransplantat-Empfänger)					
32	2 149,0 (569,4; 3 695,1)	47,7 (14,7; 439,6)	33	Monat 13: 1 066,3 (424,8; 1 481,5)	Monat 13: 16,9 (5,9; 211,4)
Zoster-015 (HIV-infizierte Studienteilnehmer)					
41	2 809,7 (1 554,5; 4 663,7)	23,4 (8,5; 604,1)	49	Monat 18: 1 533,0 (770,0; 2 643,1)	Monat 18: 12,0 (5,7; 507,0)

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)

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

Q1; Q3 erstes und drittes Quartil

* Blut für die zellvermittelte Immunogenität wurde nur von der Gruppe von Studienteilnehmern gesammelt, die 8 bis 30 Tage vor Beginn eines Chemotherapiezyklus die erste Dosis Shingrix erhielten (welche die größte Gruppe der Studie war).

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.

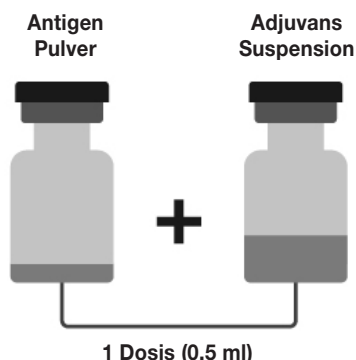
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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,

pe, 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 verwerfen.

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
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

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 24984, 25000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt