

## **ANHANG I**

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

▼ 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-Virus<sup>1</sup>-Glykoprotein-E-Antigen<sup>2,3</sup> 50 Mikrogramm

<sup>1</sup> Varicella-Zoster-Virus = VZV

<sup>2</sup> adjuvantiert mit AS01<sub>B</sub>; 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

<sup>3</sup> 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 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 Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

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.

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

In drei kontrollierten, randomisierten, unverblindeten klinischen Phase-III-Studien wurden 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 oder nicht gleichzeitig einen nicht-adjuvantierten, inaktivierten, saisonalen Grippeimpfstoff (N = 828; Zoster-004), einen PPV23-Impfstoff (N = 865; Zoster-035) oder einen dTpa-Impfstoff adsorbiert an 0,3 Milligramm Al<sup>3+</sup> (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 ein PPV23-Impfstoff gleichzeitig mit Shingrix verabreicht wurde.

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: ( $\geq 1/10$ )
- Häufig: ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Gelegentlich: ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
- Selten: ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
- Sehr selten: ( $< 1/10.000$ )

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Angioödem <sup>1</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	gastrointestinale Beschwerden (einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und/oder Bauchschmerzen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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

<sup>1</sup>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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **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<sub>B</sub>) entwickelt, um eine antigenspezifische, zelluläre und humorale Immunantwort bei Personen nach VZV-Infektion in der Kindheit zu induzieren.

Präklinische Daten zeigen, dass AS01<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 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 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).

**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 Personenjahre	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmer	Anzahl an HZ-Fällen	Inzidenzrate pro 1000 Personenjahre	
<b>ZOE-50*</b>							
<b>≥ 50</b>	7.344	6	0,3	7.415	210	9,1	<b>97,2</b> [93,7; 99,0]
50-59	3.492	3	0,3	3.525	87	7,8	<b>96,6</b> [89,6; 99,4]
<b>≥ 60</b>	3.852	3	0,2	3.890	123	10,2	<b>97,6</b> [92,7; 99,6]
60-69	2.141	2	0,3	2.166	75	10,8	<b>97,4</b> [90,1; 99,7]
<b>ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt**</b>							
<b>≥ 70</b>	8.250	25	0,8	8.346	284	9,3	<b>91,3</b> [86,8; 94,5]
70-79	6.468	19	0,8	6.554	216	8,9	<b>91,3</b> [86,0; 94,9]
<b>≥ 80</b>	1.782	6	1,0	1.792	68	11,1	<b>91,4</b> [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.

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 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).

**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 Personenjahre	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmer	Anzahl an PZN-Fällen	Inzidenzrate pro 1000 Personenjahre	
<b>ZOE-50**</b>							
<b>≥ 50</b>	7.340	0	0,0	7.413	18	0,6	<b>100</b> [77,1; 100]
<b>50-59</b>	3.491	0	0,0	3.523	8	0,6	<b>100</b> [40,8; 100]
<b>≥ 60</b>	3.849	0	0,0	3.890	10	0,7	<b>100</b> [55,2; 100]
<b>60-69</b>	2.140	0	0,0	2.166	2	0,2	<b>100<sup>§</sup></b> [< 0; 100]
<b>ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt***</b>							
<b>≥ 70</b>	8.250	4	0,1	8.346	36	1,2	<b>88,8</b> [68,7; 97,1]
<b>70-79</b>	6.468	2	0,1	6.554	29	1,2	<b>93,0</b> [72,4; 99,2]
<b>≥ 80</b>	1.782	2	0,3	1.792	7	1,1	<b>71,2<sup>§</sup></b> [< 0; 97,1]

\* PZN wurde definiert als Zoster-assoziiertes Schmerz, bewertet mit  $\geq 3$  (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

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 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).

### 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 bzw. Tabelle 4 dargestellt.

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

Anti-gE-Immunantwort <sup>^</sup>						
Alters- gruppe (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“

<sup>^</sup> 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 <sup>^</sup>						
Alters- gruppe (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“

<sup>^</sup> 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.

Daten aus einer unverblindeten, einarmigen klinischen 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 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 ausgeschlossen. 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).

#### 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.

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

In einer unverblindeten, 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  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
Kaliummonohydrogenphosphat

#### Suspension (AS01<sub>B</sub>-Adjuvanssystem):

Colfosceriloleat (DOPC)  
Cholesterol  
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)

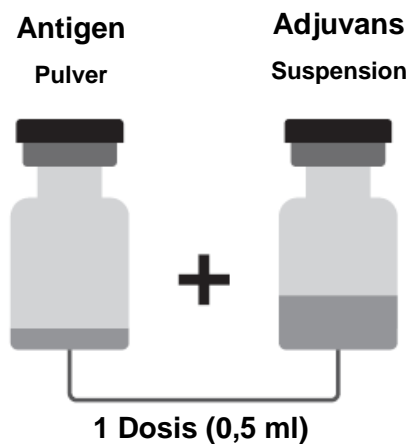
Shingrix ist in Packungsgrößen zu 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Suspension oder zu 10 Durchstechflaschen mit Pulver und 10 Durchstechflaschen mit Suspension erhältlich.

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 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

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Parc de la Noire Epine  
20, Avenue Fleming  
1300 Wavre  
BELGIEN

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

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Rue de l'Institut, 89  
1330 Rixensart  
BELGIEN

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:



- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**1 DURCHSTECHFLASCHE UND 1 DURCHSTECHFLASCHE  
10 DURCHSTECHFLASCHEN UND 10 DURCHSTECHFLASCHEN**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2. WIRKSTOFF(E)

Nach der Rekonstitution enthält 1 Dosis (0,5 ml) 50 Mikrogramm rekombinantes Varicella-Zoster-Virus-Glykoprotein E, adjuvantiert mit AS01<sub>B</sub>.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Saccharose

Polysorbat 80

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat

Kaliummonohydrogenphosphat

Colfosceriloleat (DOPC)

Cholesterol

Natriumchlorid

Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat

Kaliumdihydrogenphosphat

Wasser für Injektionszwecke

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension

1 Durchstechflasche: Pulver (Antigen)

1 Durchstechflasche: Suspension (Adjuvans)

10 Durchstechflaschen: Pulver (Antigen)

10 Durchstechflaschen: Suspension (Adjuvans)

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

Packungsbeilage beachten.

Intramuskuläre Anwendung.

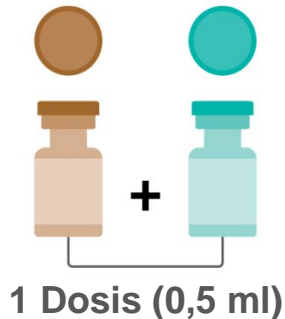
### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Vor der Verabreichung sind das Pulver und die Suspension zu rekonstituieren.

**Antigen Adjuvans**



**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1272/001 - 1 Durchstechflasche und 1 Durchstechflasche

EU/1/18/1272/002 - 10 Durchstechflaschen und 10 Durchstechflaschen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC

SN

NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER**

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

Antigen für Shingrix  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Mit dem Adjuvans zu vermischen

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

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

1 Dosis

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE MIT SUSPENSION**

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

Adjuvans für Shingrix

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Mit dem Antigen zu vermischen

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

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

1 Dosis (0,5 ml)

**6. WEITERE ANGABEN**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Shingrix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Shingrix erhalten?
3. Wie ist Shingrix anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Shingrix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Shingrix und wofür wird es angewendet?**

##### **Wofür wird Shingrix angewendet?**

Shingrix ist ein Impfstoff, der hilft Erwachsene vor einer Gürtelrose (Herpes Zoster) und einer postzosterischen Neuralgie (PZN), dem langanhaltenden Nervenschmerz als Folge einer Gürtelrose, zu schützen.

Shingrix ist für Erwachsene im Alter von 50 Jahren und älter vorgesehen.

Shingrix kann nicht angewendet werden, um Windpocken (Varizellen) zu verhindern.

##### **Was ist Gürtelrose?**

- Gürtelrose ist ein bläschenförmiger, oft schmerzhafter Ausschlag. Dieser tritt normalerweise an einem bestimmten Teil des Körpers auf und kann für einige Wochen andauern.
- Gürtelrose wird durch dasselbe Virus verursacht, das Windpocken verursacht.
- Wenn Sie an Windpocken erkranken, verbleibt das Virus, das sie verursacht hat, in den Nervenzellen Ihres Körpers.
- Manchmal kann das Virus nach vielen Jahren, wenn das Immunsystem (die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers) schwächer wird (aufgrund des Alters, einer Krankheit oder eines Medikaments, das Sie einnehmen), Gürtelrose verursachen.

##### **Gürtelrose-bedingte Komplikationen**

Gürtelrose kann zu Komplikationen führen.

Die häufigste Komplikation von Gürtelrose ist:

- Ein langanhaltender Nervenschmerz – eine so genannte postzosterische Neuralgie oder PZN. Nachdem die Gürtelrosebläschen abgeheilt sind, kann es zu Schmerzen kommen, die monate- oder jahrelang andauern und schwerwiegend sein können.

Andere Komplikationen von Gürtelrose sind:

- Narben an Stellen, wo sich Bläschen gebildet hatten.
- Hautinfektionen, Schwäche, Muskellähmung und Hör- oder Sehverlust – diese sind seltener.

### **Wie Shingrix wirkt**

Shingrix erinnert Ihren Körper an das Virus, das eine Gürtelrose verursacht. Dies hilft Ihrem Immunsystem (den natürlichen Abwehrkräften des Körpers) darauf vorbereitet zu sein, das Virus zu bekämpfen und Sie vor Gürtelrose und ihren Komplikationen zu schützen.

## **2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Shingrix erhalten?**

### **Shingrix darf nicht angewendet werden, wenn**

- Sie allergisch gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Impfstoffes sind. Eine allergische Reaktion kann sich durch juckenden Hautausschlag, Atemnot und Schwellung des Gesichts oder der Zunge äußern.

Shingrix darf nicht angewendet werden, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Shingrix erhalten, wenn:

- Sie eine schwere Infektion mit Fieber haben. In diesem Fall kann es notwendig sein, die Impfung zu verschieben, bis Sie wieder gesund sind. Ein leichter Infekt, wie z. B. eine Erkältung, dürfte unproblematisch sein, Sie sollten jedoch zuerst mit Ihrem Arzt darüber sprechen.
- Sie eine verstärkte Blutungsneigung haben oder leicht Blutergüsse bekommen.

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie mit Shingrix geimpft werden.

Vor oder nach einer Nadelinjektion kann es zu einer Ohnmacht kommen. Informieren Sie daher den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie bei einer früheren Injektion schon einmal ohnmächtig geworden sind.

Shingrix kann nicht zur Behandlung verwendet werden, wenn Sie bereits an Gürtelrose oder Gürtelrose-bedingten Komplikationen leiden.

Wie jeder Impfstoff schützt Shingrix möglicherweise nicht alle Geimpften vollständig.

### **Anwendung von Shingrix zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, oder wenn Sie kürzlich einen anderen Impfstoff erhalten haben.

Shingrix kann gleichzeitig mit anderen Impfstoffen verabreicht werden. Die Injektionen werden an verschiedenen Gliedmaßen vorgenommen.

Es ist möglich, dass bei Ihnen Fieber und/oder Schüttelfrost mit höherer Wahrscheinlichkeit auftritt, wenn ein 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff gleichzeitig mit Shingrix verabreicht wird.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht bekannt, ob Shingrix Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Sie sollten sich jedoch nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder keine Maschinen bedienen, wenn Sie sich unwohl fühlen.

### **Shingrix enthält Natrium und Kalium**

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“.

### **3. Wie ist Shingrix anzuwenden?**

- Shingrix wird als Injektion in den Muskel verabreicht (üblicherweise in den Oberarm).
- Sie erhalten 2 Impfungen in einem bevorzugten Abstand von 2 Monaten. 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. Die erste Impfung kann Erwachsenen ab einem Alter von 50 Jahren verabreicht werden.
- Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wann Sie für die zweite Dosis von Shingrix wiederkommen sollen.

Stellen Sie sicher, dass Sie die gesamte Impfserie abschließen. Dadurch wird der Schutz durch Shingrix maximiert.

Shingrix kann auch verabreicht werden, wenn Sie bereits mit einem attenuierten Herpes-Zoster-Lebendimpfstoff geimpft wurden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, um weitere Informationen zu erhalten.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieser Impfstoff Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende Nebenwirkungen wurden während der klinischen Prüfungen mit Shingrix berichtet:

**Sehr häufig** (Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10 Impfstoffdosen auftreten können):

- Kopfschmerzen
- Magen-Darm-Beschwerden (einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und/oder Bauchschmerzen)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Schmerzen, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle
- Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber

**Häufig** (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 10 Impfstoffdosen auftreten können):

- Juckreiz an der Injektionsstelle (Pruritus)
- Unwohlsein

**Gelegentlich** (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Impfstoffdosen auftreten können):

- Lymphknotenschwellung an Hals, Achsel oder Leiste (Lymphadenopathie)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)

Die meisten dieser Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig intensiv und nicht langanhaltend.

Erwachsene im Alter von 50 bis 69 Jahren können im Vergleich zu Erwachsenen im Alter ab 70 Jahren häufiger Nebenwirkungen haben.

Folgende Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung von Shingrix berichtet:

**Selten** (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 1.000 Impfstoffdosen auftreten können):

- Allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag, Nesselsucht (Urtikaria), Schwellung des Gesichts, der Zunge oder des Rachens, die Schluck- oder Atembeschwerden verursachen kann (Angioödem)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Shingrix aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
- Nicht einfrieren.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Shingrix enthält**

- Die Wirkstoffe sind:

Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml):

Varicella-Zoster-Virus<sup>1</sup>-Glykoprotein-E-Antigen<sup>2</sup> 50 Mikrogramm

<sup>1</sup> Varicella-Zoster-Virus = VZV

<sup>2</sup> adjuvantiert mit AS01<sub>B</sub>; 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

Glykoprotein E ist ein Protein, das im Varicella-Zoster-Virus vorhanden ist. Dieses Protein ist nicht ansteckend.

Das Adjuvans (AS01<sub>B</sub>) wird verwendet, um die Reaktion des Körpers auf den Impfstoff zu verbessern.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - **Pulver:** Saccharose, Polysorbat 80, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Kaliummonohydrogenphosphat
  - **Suspension:** Colfosceriloleat (DOPC), Cholesterol, Natriumchlorid, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke

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

- Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension.
- Das Pulver ist weiß.
- Die Suspension ist eine opaleszente, farblose bis blass bräunliche Flüssigkeit.

Eine Packung Shingrix besteht aus:

- Pulver für 1 Dosis in einer Durchstechflasche
- Suspension für 1 Dosis in einer Durchstechflasche

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.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart  
Belgien

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

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
cz.info@gsk.com

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

#### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

#### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

#### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

#### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E

#### **Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Τηλ: + 30 210 68 82 100

Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Portugal**

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel.: + 385 (0)1 6051999

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: +40 (0)21 3028 208

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 495 5000

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 (0)45 9218 111

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: +44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

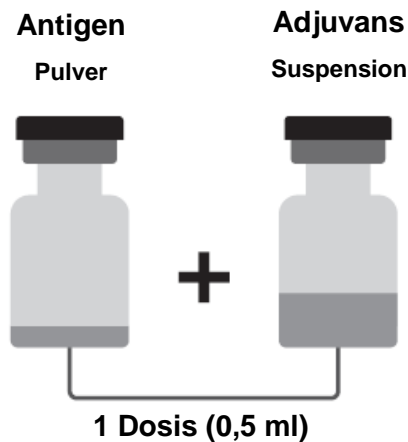
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

-----  
**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

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 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.