

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 AS01_B; 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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Dosis enthält 0,08 Milligramm Polysorbat 80 (E 433) (siehe Abschnitt 4.4).

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 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).

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 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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 0,08 mg Polysorbat 80 pro Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Natrium

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

Kalium

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 saisonalen Grippeimpfstoff (inaktiviert, nicht-adjuvantiert), 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPV23), 13-valenten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (PCV13), Diphtherie-Tetanus-azellulären Pertussis-Impfstoff mit reduziertem Antigengehalt (dTpa), Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)-Boten-Ribonukleinsäure (mRNA)-Impfstoff oder Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert) verabreicht werden. Die Impfstoffe sollten in verschiedene Gliedmaßen verabreicht werden.

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).

Bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter wurden systemische Nebenwirkungen, die nach alleiniger Verabreichung von Shingrix sehr häufig berichtet wurden (siehe Tabelle 1; z. B. Myalgie 32,9 %, Müdigkeit 32,2 % und Kopfschmerzen 26,3 %) sowie Arthralgie, die nach alleiniger Verabreichung von Shingrix gelegentlich berichtet wurde, mit erhöhter Häufigkeit berichtet, wenn Shingrix zusammen mit einem COVID-19-mRNA-Impfstoff verabreicht wurde (Myalgie 64 %, Müdigkeit 51,7 %, Kopfschmerzen 39 %, Arthralgie 30,3 %).

Die gleichzeitige Verabreichung von Shingrix mit anderen als den oben aufgeführten Impfstoffen wurde nicht untersucht.

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 begrenzte 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. Von diesen 14 645 Erwachsenen wurden 7 408 in eine anschließende Langzeit-Nachbeobachtungsstudie über eine Nachbeobachtungszeit von etwa 11 Jahren nach der Impfung einbezogen.

In klinischen Studien bei immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter (1 587 Studienteilnehmende) 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	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Sehr selten	($< 1/10\,000$)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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
	Sehr selten	Guillain-Barré-Syndrom ³
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

³ Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beobachtungsstudien nach der Markteinführung zum Risiko des Guillain-Barré-Syndroms

In zwei ähnlichen, nach der Markteinführung in den USA durchgeführten Beobachtungsstudien bei Personen im Alter von 65 Jahren oder älter wurde innerhalb von 42 Tagen nach jeder Dosis von Shingrix ein erhöhtes Risiko für das Guillain-Barré-Syndrom (geschätzte 3 bis 7 zusätzliche Fälle pro eine Million verabreichter Dosen) beobachtet. In weiteren Analysen wurde das erhöhte Risiko nach der ersten Dosis von Shingrix festgestellt (geschätzte 6 bis 12 zusätzliche Fälle des Guillain-Barré-Syndroms pro eine Million verabreichter Dosen), während nach der zweiten Dosis kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde.

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: 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 immunsuppressiver 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. Studienteilnehmende, 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 auswert- baren Studien- teilnehmen den	Anzahl an HZ- Fällen	Inzidenz- rate pro 1 000 Personen -jahre	Anzahl der auswert- baren Studien- teilnehmen den	Anzahl an HZ- Fällen	Inzidenz- rate pro 1 000 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]
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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmende mit Grunderkrankungen in die Studien ZOE-50 und ZOE-70 aufgenommen. Darin eingeschlossen waren Studienteilnehmende 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 dargestellt.

Tabelle 3: Wirksamkeit von Shingrix gegen PZN (mTVC)

Alter (Jahre)	Shingrix			Placebo			Wirksamkeit des Impfstoffes (%) [95 % KI]
	Anzahl der auswert- baren Studien- teilnehmen den	Anzahl an PZN*- Fällen	Inzidenz- rate pro 1 000 Personen -jahre	Anzahl der auswert- baren Studien- teilnehmen den	Anzahl an PZN*- Fällen	Inzidenz- rate pro 1 000 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 Studienteilnehmenden 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

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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50) 93,1 % (95 % KI: 81,2; 98,2) und bei Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt) 87,9 % (95 % KI: 73,3; 95,4).

In Studie Zoster-002 betrug die Wirksamkeit gegen HZ während einer Nachbeobachtungszeit, die 1 Monat nach der zweiten Dosis begann (entspricht etwa 6 Monate 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 Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter um 93,7 % (1 Fall gegenüber 16 Fällen; 95 % KI: 59,5; 99,9) sowie bei Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden ein allgemeiner Trend zu weniger schwerwiegenden HZ-bedingten Schmerzen im Vergleich zu Studienteilnehmenden, 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden mit mindestens einer bestätigten HZ-Episode reduzierte Shingrix signifikant den maximalen durchschnittlichen Schmerzwert gegenüber Placebo über die gesamte HZ-Episode (Mittelwert bei Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50) = 3,9 gegenüber 5,5; P-Wert = 0,049 sowie Mittelwert bei Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50) sowie 92,1 % (95 % KI: 90,4; 93,8) bei Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-50 und ZOE-70 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 Studienteilnehmenden mit mindestens einer bestätigten HZ-Episode in 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).

Langzeit-Wirksamkeit gegen HZ, PZN und andere HZ-bedingte Komplikationen neben PZN

Es wurde eine offene Phase-IIIb-Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Zoster-049) mit Shingrix bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt, die an den Studien ZOE-50 und ZOE-70 teilgenommen haben. Etwa 5 Jahre nach der Verabreichung von Shingrix in den Studien ZOE-50 oder ZOE-70 wurden die Studienteilnehmenden aufgenommen. Erwachsene, die aufgrund von Krankheit oder Therapie immundefizient oder immunsupprimiert wurden, wurden vom Studieneintritt ausgeschlossen. Die TVC für die Wirksamkeit umfasste 7 408 Studienteilnehmende (d. h. 50,6 % der 14 645 Studienteilnehmenden, die in die TVC für die Wirksamkeit der Studien ZOE-50 und ZOE-70 eingeschlossen waren). Die Persistenz der Wirksamkeit in der immungeschwächten/immunsupprimierten Population bleibt unbekannt.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde deskriptiv gegen HZ, PZN und andere HZ-bedingte Komplikationen neben PZN in der mTVC berechnet (d. h. unter Ausschluss von Studienteilnehmenden, die in den Primärstudien die zweite Dosis des Impfstoffes nicht erhielten oder innerhalb eines Monats nach der zweiten Dosis einen bestätigten Fall von HZ entwickelten). Da die Wirksamkeit in Bezug auf das erste oder einzige Ereignis eingeschätzt wurde, wurden Personen, bei denen während der Studien ZOE-50 und ZOE-70 HZ, PZN oder eine andere HZ-bedingte Komplikation (neben PZN) auftrat, von den entsprechenden Wirksamkeitsanalysen über die Dauer von Studie Zoster-049 ausgeschlossen. Die Schätzungen der Inzidenzraten in der Kontrollgruppe zur Bewertung der Wirksamkeit des Impfstoffes während der Studie Zoster-049 waren historisch und wurden aus den Placebo-Gruppen der Studien ZOE-50 und ZOE-70 abgeleitet.

Die Ergebnisse zur Langzeit-Wirksamkeit von Shingrix gegen HZ, von etwa 5 Jahren bis zu etwa 11 Jahren nach der Impfung, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Langzeit-Wirksamkeit von Shingrix gegen HZ (mTVC) von etwa 5 Jahren bis zu etwa 11 Jahren nach der Impfung

Alter zum Zeitpunkt der Impfung (Jahre)	Shingrix			Placebo / Historische Kontrolle*			Wirksamkeit des Impfstoffes** (%) [95 % KI]
	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmenden	Anzahl an HZ-Fällen	Inzidenzrate pro 1 000 Personen-jahre	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmenden	Anzahl an HZ-Fällen	Inzidenzrate pro 1 000 Personen-jahre	
Über die Dauer von Zoster-049							
≥ 50	7 258	69	1,8	7 258	341	8,7	79,8 [73,7; 84,6]
50 – 59	2 043	12	1,0	2 043	90	7,7	86,7 [75,6; 93,4]
60 – 69	1 242	9	1,3	1 242	70	10,1	87,1 [74,2; 94,4]
≥ 70	3 973	48	2,4	3 973	179	8,8	73,2 [62,9; 80,9]

KI Konfidenzintervall

* Die Placebo-Gruppe in Studie ZOE-50 / ZOE-70 wurde für die Analyse von Jahr 1 bis Jahr 4 verwendet und bildete die historische Kontrollgruppe für die Analyse ab Jahr 6 in Studie Zoster-049

** Deskriptive Analyse der Wirksamkeit

Die mTVC in Studie Zoster-049 startete im Median 5,6 Jahre nach der Impfung in Studie ZOE-50 / ZOE-70 und endete im Median 11,4 Jahre nach der Impfung.

Im elften Jahr nach der Impfung war die Wirksamkeit gegen HZ bei Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter (Shingrix-Gruppe: N = 5 849) 82,0 % (95 % KI: 63,0; 92,2), bei Studienteilnehmenden zwischen 50 und 59 Jahren (Shingrix-Gruppe: N = 1 883) 86,7 % (95 % KI: 42,7; 98,5), bei Studienteilnehmenden zwischen 60 und 69 Jahren (Shingrix-Gruppe: N = 1 075) 100,0 % (95 % KI: 65,1; 100,0) und bei Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter (Shingrix-Gruppe: N = 2 891) 72,0 % (95 % KI: 33,4; 89,8).

Die Ergebnisse zur Langzeit-Wirksamkeit von Shingrix gegen PZN, von etwa 5 Jahren bis zu etwa 11 Jahren nach der Impfung, sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Langzeit-Wirksamkeit von Shingrix gegen PZN (mTVC) von etwa 5 Jahren bis zu etwa 11 Jahren nach der Impfung

Alter zum Zeitpunkt der Impfung (Jahre)	Shingrix			Placebo / Historische Kontrolle*			Wirksamkeit des Impfstoffes*** (%) [95 % KI]
	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmenden	Anzahl an PZN**-Fällen	Inzidenzrate pro 1 000 Personen-jahre	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmenden	Anzahl an PZN**-Fällen	Inzidenzrate pro 1 000 Personen-jahre	
Über die Dauer von Zoster-049							
≥ 50	7 271	4	0,1	7 271	32	0,8	87,5 [64,8; 96,8]
50 – 59	2 046	0	0,0	2 046	7	0,6	100 [46,6; 100]
60 – 69	1 243	1	0,1	1 243	2	0,3	50,0 [< 0; 99,2]
≥ 70	3 982	3	0,1	3 982	23	1,1	87,0 [56,8; 97,5]

KI Konfidenzintervall

* Die Placebo-Gruppe in Studie ZOE-50 / ZOE-70 wurde für die Analyse von Jahr 1 bis Jahr 4 verwendet und bildete die historische Kontrollgruppe für die Analyse ab Jahr 6 in Studie Zoster-049

** 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)

*** Deskriptive Analyse der Wirksamkeit

Die mTVC in Studie Zoster-049 startete im Median 5,6 Jahre nach der Impfung in Studie ZOE-50 / ZOE-70 und endete im Median 11,4 Jahre nach der Impfung.

Die Wirksamkeit von Shingrix gegen andere HZ-bedingte Komplikationen neben PZN betrug über die Dauer von Studie Zoster-049 91,7 % (95 % KI: 43,7; 99,8) bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter (1 Fall gegenüber 12 Fällen) und 88,9 % (95 % KI: 19,8; 99,8) bei Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und älter (1 Fall gegenüber 9 Fällen).

Studienteilnehmende mit HZ vor der Impfung in der Anamnese

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, Beobachter-verblindeten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie (Zoster-062) wurden Studienteilnehmende im Alter von 50 Jahren und älter mit HZ in der Anamnese (abgeklungen mehr als 6 Monate vor der Aufnahme in die Studie) eingeschlossen, die 2 Dosen Shingrix oder Placebo im Abstand von 2 bis 6 Monaten erhielten. 1 426 Studienteilnehmende erhielten mindestens eine Dosis Shingrix (N = 714) oder Placebo (N = 712) und 1 286 Studienteilnehmende schlossen die Studie mit einer Mindestnachbeobachtungszeit von 26 Monaten ab.

Die Häufigkeit des Wiederauftretens von HZ (Shingrix vs. Placebo) wurde im modifizierten *Exposed Set* (mES; N = 1 350) untersucht, die die Studienteilnehmenden einschloss, die zwei Dosen Shingrix (N = 668) oder Placebo (N = 682) erhielten und innerhalb von 30 Tagen nach der zweiten Dosis keinen bestätigten HZ hatten. Die Daten dieser Studie deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten von HZ nach einer Shingrix-Impfung bei Personen mit der Erkrankung in der Anamnese hin (0 HZ-Fälle in der Shingrix-Gruppe vs. 8 HZ-Fälle in der Placebo-Gruppe. Die Inzidenzrate des Wiederauftretens von HZ [Shingrix vs. Placebo] beträgt 0,00 [95 % KI: 0,00; 0,46]).

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 Studienteilnehmenden 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 6 bzw. Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6: 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 Studienteilnehmenden zum angegebenen Zeitpunkt (für die GMC)

KI Konfidenzintervall

GMC Geometrische mittlere Anti-gE-Antikörperkonzentration

Q1; Q3 erstes und drittes Quartil

Tabelle 7: 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 Studienteilnehmenden zum angegebenen Zeitpunkt (für die mediane Häufigkeit)

Q1; Q3 erstes und drittes Quartil

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

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 Studienteilnehmenden, 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 8 bzw. Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 8: 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 Studienteilnehmende)					
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 Studienteilnehmenden zum angegebenen Zeitpunkt (für die GMC)

KI Konfidenzintervall

GMC Geometrische mittlere Anti-gE-Antikörperkonzentration

Q1; Q3 erstes und drittes Quartil

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 (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.

Tabelle 9: 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 Studienteilnehmende)					
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 Studienteilnehmenden zum angegebenen Zeitpunkt (für die mediane Häufigkeit)

Q1; Q3 erstes und drittes Quartil

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

Immunogenität bei Studienteilnehmenden, 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 Studienteilnehmende 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.

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 Studienteilnehmenden im Alter von 65 Jahren und älter mit früherer Impfung mit einem attenuierten HZ-Lebendimpfstoff fünf oder mehr Jahre zuvor im Vergleich zu 215 entsprechenden Studienteilnehmenden 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.

Persistenz der Immunogenität

Die Persistenz der Immunogenität wurde in einer Untergruppe von Studienteilnehmenden in einer offenen Phase-IIIb-Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Zoster-049) bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter untersucht, die an den Studien ZOE-50 und ZOE-70 teilgenommen haben. Im 12. Jahr nach der Impfung war die Konzentration der anti-gE-Antikörper bei 435 auswertbaren Studienteilnehmenden 5,8-fach höher (95 % KI: 5,2; 6,4) gegenüber der Konzentration zum Zeitpunkt vor der Impfung (Mittlerer geometrischer Anstieg). Die mediane Häufigkeit der gE-spezifischen CD4[2+]-T-Zellen blieb im 12. Jahr nach der Impfung bei 73 auswertbaren Studienteilnehmenden über der Häufigkeit zum Zeitpunkt der Impfung.

Die Persistenz der Immunogenität wurde in einer offenen Phase-IIIb-Studie (Zoster-073) bei 68 nierentransplantierten Personen im Alter von 18 Jahren und älter unter chronischer immunsuppressiver Therapie untersucht, die an der Studie Zoster-041 teilgenommen haben. Die Zoster-073-Studie begann 4 bis 6 Jahre nach der Impfung in Zoster-041. Nach 24 Monaten (etwa 6 bis 8 Jahre nach der zweiten Dosis) war die Konzentration der anti-gE-Antikörper bei 49 auswertbaren Studienteilnehmenden 2,4-fach höher (95 % KI: 1,6; 3,7) gegenüber der Konzentration zum Zeitpunkt vor der Impfung (Mittlerer geometrischer Anstieg). Die mediane Häufigkeit der gE-spezifischen CD4[2+]-T-Zellen blieb nach 24 Monaten bei 19 auswertbaren Studienteilnehmenden in der CMI-Untergruppe über der Häufigkeit zum Zeitpunkt der Impfung.

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

42 Monate

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)

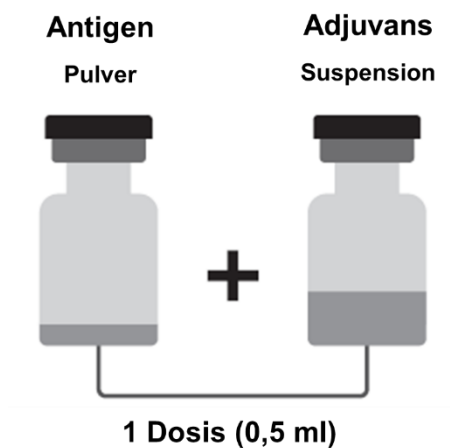
Shingrix ist in Packungsgrößen zu 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Suspension oder zu 10 Durchstechflaschen mit Pulver und 10 Durchstechflaschen mit Suspension erhältlich.

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 mit geeigneter Nadel (21G bis 25G) 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.

Entsorgung

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. ZULASSUNGSNUMMERN

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: 5. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Shingrix Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Herpes-Zoster-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Varicella-Zoster-Virus¹-Glykoprotein-E-Antigen^{2,3} 50 Mikrogramm

¹ Varicella-Zoster-Virus = VZV

² adjuvantiert mit AS01_B; 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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Dosis enthält 0,08 Milligramm Polysorbat 80 (E 433) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension (Injektion)

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 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).

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 Handhabung des Impfstoffes 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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 0,08 mg Polysorbat 80 pro Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Natrium

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

Kalium

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 saisonalen Grippeimpfstoff (inaktiviert, nicht-adjuvantiert), 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPV23), 13-valenten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (PCV13), Diphtherie-Tetanus-azellulären Pertussis-Impfstoff mit reduziertem Antigengehalt (dTpa), Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)-Boten-Ribonukleinsäure (mRNA)-Impfstoff oder Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert) verabreicht werden. Die Impfstoffe sollten in verschiedene Gliedmaßen verabreicht werden.

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).

Bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter wurden systemische Nebenwirkungen, die nach alleiniger Verabreichung von Shingrix sehr häufig berichtet wurden (siehe Tabelle 1; z. B. Myalgie 32,9 %, Müdigkeit 32,2 % und Kopfschmerzen 26,3 %) sowie Arthralgie, die nach alleiniger Verabreichung von Shingrix gelegentlich berichtet wurde, mit erhöhter Häufigkeit berichtet, wenn Shingrix zusammen mit einem COVID-19-mRNA-Impfstoff verabreicht wurde (Myalgie 64 %, Müdigkeit 51,7 %, Kopfschmerzen 39 %, Arthralgie 30,3 %).

Die gleichzeitige Verabreichung von Shingrix mit anderen als den oben aufgeführten Impfstoffen wurde nicht untersucht.

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 begrenzte 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. Von diesen 14 645 Erwachsenen wurden 7 408 in eine anschließende Langzeit-Nachbeobachtungsstudie über eine Nachbeobachtungszeit von etwa 11 Jahren nach der Impfung einbezogen.

In klinischen Studien bei immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter (1 587 Studienteilnehmende) 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	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Sehr selten	($< 1/10\,000$)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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
	Sehr selten	Guillain-Barré-Syndrom ³
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

¹ Entsprechend der MedDRA (*medical dictionary for regulatory activities*)-Terminologie

² Nebenwirkungen aus Spontanberichten

³ Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beobachtungsstudien nach der Markteinführung zum Risiko des Guillain-Barré-Syndroms

In zwei ähnlichen, nach der Markteinführung in den USA durchgeführten Beobachtungsstudien bei Personen im Alter von 65 Jahren oder älter wurde innerhalb von 42 Tagen nach jeder Dosis von Shingrix ein erhöhtes Risiko für das Guillain-Barré-Syndrom (geschätzte 3 bis 7 zusätzliche Fälle pro eine Million verabreichter Dosen) beobachtet. In weiteren Analysen wurde das erhöhte Risiko nach der ersten Dosis von Shingrix festgestellt (geschätzte 6 bis 12 zusätzliche Fälle des Guillain-Barré-Syndroms pro eine Million verabreichter Dosen), während nach der zweiten Dosis kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde.

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: 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 immunsuppressiver 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. Studienteilnehmende, 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 auswert- baren Studien- teilnehmen den	Anzahl an HZ- Fällen	Inzidenz- rate pro 1 000 Personen -jahre	Anzahl der auswert- baren Studien- teilnehmen den	Anzahl an HZ- Fällen	Inzidenz- rate pro 1 000 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]
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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmende mit Grunderkrankungen in die Studien ZOE-50 und ZOE-70 aufgenommen. Darin eingeschlossen waren Studienteilnehmende 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 dargestellt.

Tabelle 3: Wirksamkeit von Shingrix gegen PZN (mTVC)

Alter (Jahre)	Shingrix			Placebo			Wirksamkeit des Impfstoffes (%) [95 % KI]
	Anzahl der auswert- baren Studien- teilnehmen den	Anzahl an PZN*- Fällen	Inzidenz- rate pro 1 000 Personen -jahre	Anzahl der auswert- baren Studien- teilnehmen den	Anzahl an PZN*- Fällen	Inzidenz- rate pro 1 000 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 Studienteilnehmenden 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

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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50) 93,1 % (95 % KI: 81,2; 98,2) und bei Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-50 und ZOE-70 gepoolt) 87,9 % (95 % KI: 73,3; 95,4).

In Studie Zoster-002 betrug die Wirksamkeit gegen HZ während einer Nachbeobachtungszeit, die 1 Monat nach der zweiten Dosis begann (entspricht etwa 6 Monate 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 Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter um 93,7 % (1 Fall gegenüber 16 Fällen; 95 % KI: 59,5; 99,9) sowie bei Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden ein allgemeiner Trend zu weniger schwerwiegenden HZ-bedingten Schmerzen im Vergleich zu Studienteilnehmenden, 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden mit mindestens einer bestätigten HZ-Episode reduzierte Shingrix signifikant den maximalen durchschnittlichen Schmerzwert gegenüber Placebo über die gesamte HZ-Episode (Mittelwert bei Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50) = 3,9 gegenüber 5,5; P-Wert = 0,049 sowie Mittelwert bei Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter (ZOE-50) sowie 92,1 % (95 % KI: 90,4; 93,8) bei Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter (ZOE-50 und ZOE-70 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 Studienteilnehmenden mit mindestens einer bestätigten HZ-Episode in 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).

Langzeit-Wirksamkeit gegen HZ, PZN und andere HZ-bedingte Komplikationen neben PZN

Es wurde eine offene Phase-IIIb-Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Zoster-049) mit Shingrix bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt, die an den Studien ZOE-50 und ZOE-70 teilgenommen haben. Etwa 5 Jahre nach der Verabreichung von Shingrix in den Studien ZOE-50 oder ZOE-70 wurden die Studienteilnehmenden aufgenommen. Erwachsene, die aufgrund von Krankheit oder Therapie immundefizient oder immunsupprimiert wurden, wurden vom Studieneintritt ausgeschlossen. Die TVC für die Wirksamkeit umfasste 7 408 Studienteilnehmende (d. h. 50,6 % der 14 645 Studienteilnehmenden, die in die TVC für die Wirksamkeit der Studien ZOE-50 und ZOE-70 eingeschlossen waren). Die Persistenz der Wirksamkeit in der immungeschwächten/immunsupprimierten Population bleibt unbekannt.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde deskriptiv gegen HZ, PZN und andere HZ-bedingte Komplikationen neben PZN in der mTVC berechnet (d. h. unter Ausschluss von Studienteilnehmenden, die in den Primärstudien die zweite Dosis des Impfstoffes nicht erhielten oder innerhalb eines Monats nach der zweiten Dosis einen bestätigten Fall von HZ entwickelten). Da die Wirksamkeit in Bezug auf das erste oder einzige Ereignis eingeschätzt wurde, wurden Personen, bei denen während der Studien ZOE-50 und ZOE-70 HZ, PZN oder eine andere HZ-bedingte Komplikation (neben PZN) auftrat, von den entsprechenden Wirksamkeitsanalysen über die Dauer von Studie Zoster-049 ausgeschlossen. Die Schätzungen der Inzidenzraten in der Kontrollgruppe zur Bewertung der Wirksamkeit des Impfstoffes während der Studie Zoster-049 waren historisch und wurden aus den Placebo-Gruppen der Studien ZOE-50 und ZOE-70 abgeleitet.

Die Ergebnisse zur Langzeit-Wirksamkeit von Shingrix gegen HZ, von etwa 5 Jahren bis zu etwa 11 Jahren nach der Impfung, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Langzeit-Wirksamkeit von Shingrix gegen HZ (mTVC) von etwa 5 Jahren bis zu etwa 11 Jahren nach der Impfung

Alter zum Zeitpunkt der Impfung (Jahre)	Shingrix			Placebo / Historische Kontrolle*			Wirksamkeit des Impfstoffes** (%) [95 % KI]
	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmenden	Anzahl an HZ-Fällen	Inzidenzrate pro 1 000 Personen-jahre	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmenden	Anzahl an HZ-Fällen	Inzidenzrate pro 1 000 Personen-jahre	
Über die Dauer von Zoster-049							
≥ 50	7 258	69	1,8	7 258	341	8,7	79,8 [73,7; 84,6]
50 – 59	2 043	12	1,0	2 043	90	7,7	86,7 [75,6; 93,4]
60 – 69	1 242	9	1,3	1 242	70	10,1	87,1 [74,2; 94,4]
≥ 70	3 973	48	2,4	3 973	179	8,8	73,2 [62,9; 80,9]

KI Konfidenzintervall

* Die Placebo-Gruppe in Studie ZOE-50 / ZOE-70 wurde für die Analyse von Jahr 1 bis Jahr 4 verwendet und bildete die historische Kontrollgruppe für die Analyse ab Jahr 6 in Studie Zoster-049

** Deskriptive Analyse der Wirksamkeit

Die mTVC in Studie Zoster-049 startete im Median 5,6 Jahre nach der Impfung in Studie ZOE-50 / ZOE-70 und endete im Median 11,4 Jahre nach der Impfung.

Im elften Jahr nach der Impfung war die Wirksamkeit gegen HZ bei Studienteilnehmenden im Alter von 50 Jahren und älter (Shingrix-Gruppe: N = 5 849) 82,0 % (95 % KI: 63,0; 92,2), bei Studienteilnehmenden zwischen 50 und 59 Jahren (Shingrix-Gruppe: N = 1 883) 86,7 % (95 % KI: 42,7; 98,5), bei Studienteilnehmenden zwischen 60 und 69 Jahren (Shingrix-Gruppe: N = 1 075) 100,0 % (95 % KI: 65,1; 100,0) und bei Studienteilnehmenden im Alter von 70 Jahren und älter (Shingrix-Gruppe: N = 2 891) 72,0 % (95 % KI: 33,4; 89,8).

Die Ergebnisse zur Langzeit-Wirksamkeit von Shingrix gegen PZN, von etwa 5 Jahren bis zu etwa 11 Jahren nach der Impfung, sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Langzeit-Wirksamkeit von Shingrix gegen PZN (mTVC) von etwa 5 Jahren bis zu etwa 11 Jahren nach der Impfung

Alter zum Zeitpunkt der Impfung (Jahre)	Shingrix			Placebo / Historische Kontrolle*			Wirksamkeit des Impfstoffes*** (%) [95 % KI]
	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmenden	Anzahl an PZN**-Fällen	Inzidenzrate pro 1 000 Personen-jahre	Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmenden	Anzahl an PZN**-Fällen	Inzidenzrate pro 1 000 Personen-jahre	
Über die Dauer von Zoster-049							
≥ 50	7 271	4	0,1	7 271	32	0,8	87,5 [64,8; 96,8]
50 – 59	2 046	0	0,0	2 046	7	0,6	100 [46,6; 100]
60 – 69	1 243	1	0,1	1 243	2	0,3	50,0 [< 0; 99,2]
≥ 70	3 982	3	0,1	3 982	23	1,1	87,0 [56,8; 97,5]

KI Konfidenzintervall

* Die Placebo-Gruppe in Studie ZOE-50 / ZOE-70 wurde für die Analyse von Jahr 1 bis Jahr 4 verwendet und bildete die historische Kontrollgruppe für die Analyse ab Jahr 6 in Studie Zoster-049

** 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)

*** Deskriptive Analyse der Wirksamkeit

Die mTVC in Studie Zoster-049 startete im Median 5,6 Jahre nach der Impfung in Studie ZOE-50 / ZOE-70 und endete im Median 11,4 Jahre nach der Impfung.

Die Wirksamkeit von Shingrix gegen andere HZ-bedingte Komplikationen neben PZN betrug über die Dauer von Studie Zoster-049 91,7 % (95 % KI: 43,7; 99,8) bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter (1 Fall gegenüber 12 Fällen) und 88,9 % (95 % KI: 19,8; 99,8) bei Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und älter (1 Fall gegenüber 9 Fällen).

Studienteilnehmende mit HZ vor der Impfung in der Anamnese

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, Beobachter-verblindeten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie (Zoster-062) wurden Studienteilnehmende im Alter von 50 Jahren und älter mit HZ in der Anamnese (abgeklungen mehr als 6 Monate vor der Aufnahme in die Studie) eingeschlossen, die 2 Dosen Shingrix oder Placebo im Abstand von 2 bis 6 Monaten erhielten. 1 426 Studienteilnehmende erhielten mindestens eine Dosis Shingrix (N = 714) oder Placebo (N = 712) und 1 286 Studienteilnehmende schlossen die Studie mit einer Mindestnachbeobachtungszeit von 26 Monaten ab.

Die Häufigkeit des Wiederauftretens von HZ (Shingrix vs. Placebo) wurde im modifizierten *Exposed Set* (mES; N = 1 350) untersucht, die die Studienteilnehmenden einschloss, die zwei Dosen Shingrix (N = 668) oder Placebo (N = 682) erhielten und innerhalb von 30 Tagen nach der zweiten Dosis keinen bestätigten HZ hatten. Die Daten dieser Studie deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten von HZ nach einer Shingrix-Impfung bei Personen mit der Erkrankung in der Anamnese hin (0 HZ-Fälle in der Shingrix-Gruppe vs. 8 HZ-Fälle in der Placebo-Gruppe. Die Inzidenzrate des Wiederauftretens von HZ [Shingrix vs. Placebo] beträgt 0,00 [95 % KI: 0,00; 0,46]).

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 Studienteilnehmenden 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 6 bzw. Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6: 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 Studienteilnehmenden zum angegebenen Zeitpunkt (für die GMC)

KI Konfidenzintervall

GMC Geometrische mittlere Anti-gE-Antikörperkonzentration

Q1; Q3 erstes und drittes Quartil

Tabelle 7: 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 Studienteilnehmenden zum angegebenen Zeitpunkt (für die mediane Häufigkeit)

Q1; Q3 erstes und drittes Quartil

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

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 Studienteilnehmenden, 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 8 bzw. Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 8: 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 Studienteilnehmende)					
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 Studienteilnehmenden zum angegebenen Zeitpunkt (für die GMC)

KI Konfidenzintervall

GMC Geometrische mittlere Anti-gE-Antikörperkonzentration

Q1; Q3 erstes und drittes Quartil

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 (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.

Tabelle 9: 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 Studienteilnehmende)					
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 Studienteilnehmenden zum angegebenen Zeitpunkt (für die mediane Häufigkeit)

Q1; Q3 erstes und drittes Quartil

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

Immunogenität bei Studienteilnehmenden, 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 Studienteilnehmende 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.

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 Studienteilnehmenden im Alter von 65 Jahren und älter mit früherer Impfung mit einem attenuierten HZ-Lebendimpfstoff fünf oder mehr Jahre zuvor im Vergleich zu 215 entsprechenden Studienteilnehmenden 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.

Persistenz der Immunogenität

Die Persistenz der Immunogenität wurde in einer Untergruppe von Studienteilnehmenden in einer offenen Phase-IIIb-Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Zoster-049) bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter untersucht, die an den Studien ZOE-50 und ZOE-70 teilgenommen haben. Im 12. Jahr nach der Impfung war die Konzentration der anti-gE-Antikörper bei 435 auswertbaren Studienteilnehmenden 5,8-fach höher (95 % KI: 5,2; 6,4) gegenüber der Konzentration zum Zeitpunkt vor der Impfung (Mittlerer geometrischer Anstieg). Die mediane Häufigkeit der gE-spezifischen CD4[2+]-T-Zellen blieb im 12. Jahr nach der Impfung bei 73 auswertbaren Studienteilnehmenden über der Häufigkeit zum Zeitpunkt der Impfung.

Die Persistenz der Immunogenität wurde in einer offenen Phase-IIIb-Studie (Zoster-073) bei 68 nierentransplantierten Personen im Alter von 18 Jahren und älter unter chronischer immunsuppressiver Therapie untersucht, die an der Studie Zoster-041 teilgenommen haben. Die Zoster-073-Studie begann 4 bis 6 Jahre nach der Impfung in Zoster-041. Nach 24 Monaten (etwa 6 bis 8 Jahre nach der zweiten Dosis) war die Konzentration der anti-gE-Antikörper bei 49 auswertbaren Studienteilnehmenden 2,4-fach höher (95 % KI: 1,6; 3,7) gegenüber der Konzentration zum Zeitpunkt vor der Impfung (Mittlerer geometrischer Anstieg). Die mediane Häufigkeit der gE-spezifischen CD4[2+]-T-Zellen blieb nach 24 Monaten bei 19 auswertbaren Studienteilnehmenden in der CMI-Untergruppe über der Häufigkeit zum Zeitpunkt der Impfung.

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

Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (E 339)
Kaliummonohydrogenphosphat (E 340)
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

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.

Shingrix sollte so bald wie möglich nach der Entnahme aus dem Kühlschrank verabreicht werden. Stabilitätsdaten zeigen jedoch, dass Shingrix bei Temperaturen zwischen 8 °C und 37 °C für 72 Stunden stabil bleibt. Am Ende dieses Zeitraums sollte Shingrix sofort verwendet oder verworfen werden. Diese Daten dienen ausschließlich dazu, dem medizinischen Fachpersonal im Falle einer vorübergehenden Temperaturabweichung eine Anleitung zu geben.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit einem Kolbenstopfen (Butylgummi) und einer Verschlusskappe aus Gummi.

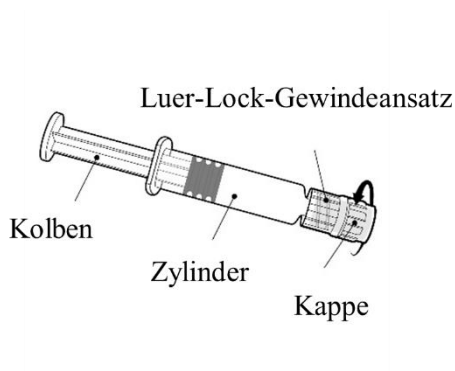
Shingrix ist in Packungsgrößen zu 1 und 10 Fertigspritzen ohne Nadeln/Kanülen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

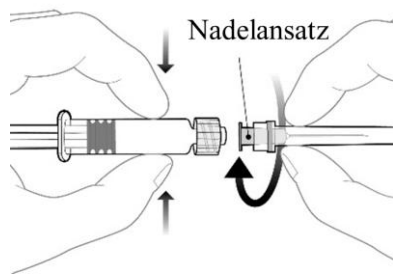
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Anleitung für die Handhabung der Fertigspritze



Halten Sie die Spritze am Zylinder, nicht am Kolben.
Drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab.



Um die Nadel anzubringen, verbinden Sie den Nadelansatz mit dem Luer-Lock-Gewindeansatz und drehen Sie um eine Vierteldrehung im Uhrzeigersinn, bis die Nadel spürbar einrastet.

Ziehen Sie den Spritzenkolben nicht aus dem Zylinder. Falls dies passiert, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Entsorgung

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. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/18/1272/003
EU/1/18/1272/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE 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 DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers der Wirkstoffe 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.

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

Nach der Rekonstitution enthält 1 Dosis (0,5 ml) 50 Mikrogramm rekombinantes Varicella-Zoster-Virus-Glykoprotein E, adjuvantiert mit AS01_B.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Saccharose

Polysorbat 80

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat

Kaliummonohydrogenphosphat

Colfosceriloleat (DOPC)

Cholesterol

Natriumchlorid

Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat

Kaliumdihydrogenphosphat

Wasser für Injektionszwecke

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

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 DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intramuskuläre Anwendung

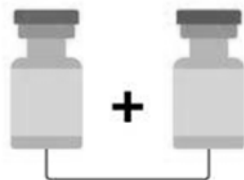
6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

Antigen Adjuvans



1 Dosis (0,5 ml)

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verw. 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. ZULASSUNGSNUMMERN

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**ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART 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**ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE MIT SUSPENSION****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART 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

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

1 FERTIGSPRITZE
10 FERTIGSPRITZEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Shingrix Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Herpes-Zoster-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

2. WIRKSTOFF

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 50 Mikrogramm rekombinantes Varicella-Zoster-Virus-Glykoprotein E, adjuvantiert mit AS01_B.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Saccharose

Polysorbat 80

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat

Kaliummonohydrogenphosphat

Colfosceriloleat (DOPC)

Cholesterol

Natriumchlorid

Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat

Kaliumdihydrogenphosphat

Wasser für Injektionszwecke

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension

1 Fertigspritze

1 Dosis (0,5 ml)

10 Fertigspritzen

10 x 1 Dosis (0,5 ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART 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

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verw. 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. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/18/1272/003 – Packungsgröße mit 1 Fertigspritze ohne Nadel/Kanüle
EU/1/18/1272/004 – Packungsgröße mit 10 Fertigspritzen ohne Nadeln/Kanülen

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**ETIKETT FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Shingrix Injektion
Herpes-Zoster-Impfstoff
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**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)

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 sowie
- Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter, die ein erhöhtes Risiko für eine Gürtelrose haben, 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, wie z. B. einem saisonalen Grippeimpfstoff (inaktiviert, nicht-adjuvantiert), einem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff, einem 13-valenten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff, einem antigenreduzierten Diphtherie-Tetanus-azellulären Pertussis-Impfstoff, einem COVID-19-mRNA-Impfstoff oder einem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert). Für jeden Impfstoff wird eine andere Injektionsstelle ausgewählt.

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.

Es ist möglich, dass bei Ihnen Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber, Magen-Darm-Beschwerden (einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und/oder Bauchschmerzen), Kopfschmerzen, Muskelschmerzen oder Gelenkschmerzen mit höherer Wahrscheinlichkeit auftreten, wenn ein COVID-19-mRNA-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

Einige der in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ genannten Nebenwirkungen können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinflussen. Sie sollten sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder keine Maschinen bedienen, wenn Sie sich unwohl fühlen.

Shingrix enthält Polysorbat 80, Natrium und Kalium

Dieses Arzneimittel enthält 0,08 mg Polysorbat 80 pro Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

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.
Abhängig von Ihrem Gesundheitszustand kann Ihr Arzt auch empfehlen, dass Sie die zweite Impfung 1 Monat nach der ersten Impfung erhalten.
- 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 und nach der Markteinführung von 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)

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)

Sehr selten (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 10 000 Impfstoffdosen auftreten können):

- Eine neurologische Erkrankung, die normalerweise mit Missempfindungen wie Kribbeln und „Ameisenlaufen“ sowie Schwäche der Gliedmaßen beginnt und sich zu einer teilweisen oder vollständigen Lähmung des Körpers entwickeln kann (Guillain-Barré-Syndrom)

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

Immungeschwächte Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren können im Vergleich zu immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter häufiger Nebenwirkungen haben.

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

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 nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ 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-Virus¹-Glykoprotein-E-Antigen²

50 Mikrogramm

¹ Varicella-Zoster-Virus = VZV

² adjuvantiert mit AS01_B; dieses enthält:

Pflanzenextrakt aus <i>Quillaja saponaria</i> Molina, Fraktion 21 (QS-21)	50 Mikrogramm
3- <i>O</i> -Desacyl-4'-monophosphoryl-Lipid A (MPL) aus <i>Salmonella minnesota</i>	50 Mikrogramm

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

Das Adjuvans (AS01_B) wird verwendet, um die Reaktion des Körpers auf den Impfstoff zu verbessern.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - **Pulver:** Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (E 339), Kaliummonohydrogenphosphat (E 340).
 - **Suspension:** Colfosceriloleat (DOPC) (E 322), Cholesterol, Natriumchlorid, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat (E 339), Kaliumdihydrogenphosphat (E 340), Wasser für Injektionszwecke.
- Siehe Abschnitt 2 „Shingrix enthält Polysorbat 80, Natrium und Kalium“.

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 (Antigen) für 1 Dosis in einer Durchstechflasche
- Suspension (Adjuvans) 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 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: + 420 2 22 00 11 11

cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

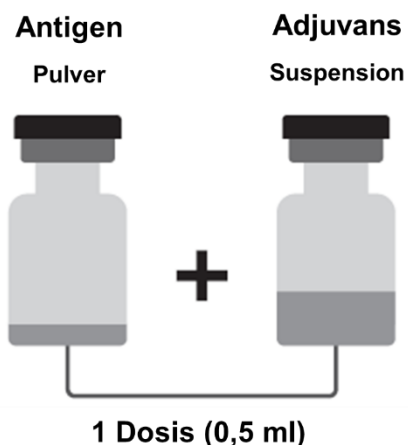
Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> 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 mit geeigneter Nadel (21G bis 25G) 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 – 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.

Entsorgung

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Shingrix Injektionssuspension in einer Fertigspritze Herpes-Zoster-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

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 sowie
- Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter, die ein erhöhtes Risiko für eine Gürtelrose haben, 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, wie z. B. einem saisonalen Grippeimpfstoff (inaktiviert, nicht-adjuvantiert), einem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff, einem 13-valenten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff, einem antigenreduzierten Diphtherie-Tetanus-azellulären Pertussis-Impfstoff, einem COVID-19-mRNA-Impfstoff oder einem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert). Für jeden Impfstoff wird eine andere Injektionsstelle ausgewählt.

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.

Es ist möglich, dass bei Ihnen Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber, Magen-Darm-Beschwerden (einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und/oder Bauchschmerzen), Kopfschmerzen, Muskelschmerzen oder Gelenkschmerzen mit höherer Wahrscheinlichkeit auftreten, wenn ein COVID-19-mRNA-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

Einige der in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ genannten Nebenwirkungen können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinflussen. Sie sollten sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder keine Maschinen bedienen, wenn Sie sich unwohl fühlen.

Shingrix enthält Polysorbat 80, Natrium und Kalium

Dieses Arzneimittel enthält 0,08 mg Polysorbat 80 pro Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

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.
Abhängig von Ihrem Gesundheitszustand kann Ihr Arzt auch empfehlen, dass Sie die zweite Impfung 1 Monat nach der ersten Impfung erhalten.
- 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 und nach der Markteinführung von 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)

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)

Sehr selten (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 10 000 Impfstoffdosen auftreten können):

- Eine neurologische Erkrankung, die normalerweise mit Missempfindungen wie Kribbeln und „Ameisenlaufen“ sowie Schwäche der Gliedmaßen beginnt und sich zu einer teilweisen oder vollständigen Lähmung des Körpers entwickeln kann (Guillain-Barré-Syndrom)

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

Immungeschwächte Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren können im Vergleich zu immungeschwächten Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter häufiger Nebenwirkungen haben.

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

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 nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ 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:

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Varicella-Zoster-Virus¹-Glykoprotein-E-Antigen²

50 Mikrogramm

¹ Varicella-Zoster-Virus = VZV

² adjuvantiert mit AS01_B; dieses enthält:

Pflanzenextrakt aus <i>Quillaja saponaria</i> Molina, Fraktion 21 (QS-21)	50 Mikrogramm
3- <i>O</i> -Desacyl-4'-monophosphoryl-Lipid A (MPL) aus <i>Salmonella minnesota</i>	50 Mikrogramm

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

Das Adjuvans (AS01_B) wird verwendet, um die Reaktion des Körpers auf den Impfstoff zu verbessern.

- Die sonstigen Bestandteile sind:

Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (E 339), Kaliummonohydrogenphosphat (E 340), Colfosceriloleat (DOPC) (E 322), Cholesterol, Natriumchlorid, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat (E 339), Kaliumdihydrogenphosphat (E 340), Wasser für Injektionszwecke.
Siehe Abschnitt 2 „Shingrix enthält Polysorbat 80, Natrium und Kalium“.

Wie Shingrix aussieht und Inhalt der Packung

Injektionssuspension (Injektion) in einer Fertigspritze.

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

Shingrix ist in einer Einzeldosis-Fertigspritze ohne Nadeln/Kanülen erhältlich, in Packungsgrößen zu 1 und 10.

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 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: + 420 2 22 00 11 11

cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf.: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: + 356 80065004

Deutschland

Nederland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

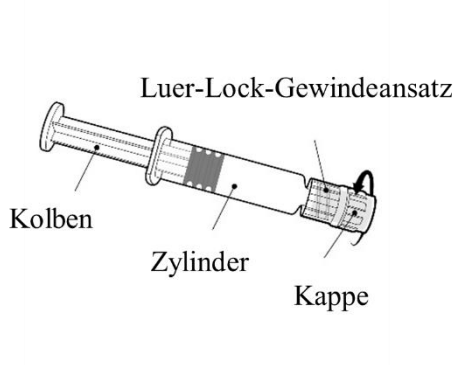
Weitere Informationsquellen

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

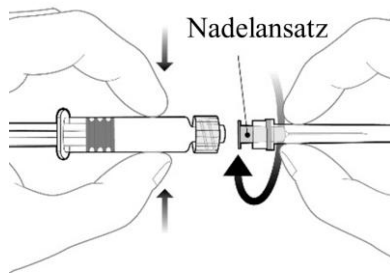
Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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

Anleitung für die Handhabung der Fertigspritze



Halten Sie die Spritze am Zylinder, nicht am Kolben.
Drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab.



Um die Nadel anzubringen, verbinden Sie den Nadelansatz mit dem Luer-Lock-Gewindeansatz und drehen Sie um eine Vierteldrehung im Uhrzeigersinn, bis die Nadel spürbar einrastet.

Ziehen Sie den Spritzenkolben nicht aus dem Zylinder. Falls dies passiert, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Entsorgung

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