ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gardasil, Injektionssuspension
Gardasil, Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält ca.:

Humanes Papillomvirus[1]-Typ 6	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 11	L1-Protein[2,3]	40 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 16	L1-Protein[2,3]	40 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 18	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm

[1] Humanes Papillomvirus = HPV
[2] L1-Protein in Form von virusähnlichen Partikeln, hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 [Stamm 1895]) mittels rekombinanter DNA-Technologie
[3] adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans (0,225 Milligramm Al)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gardasil, Injektionssuspension
Gardasil, Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Vor dem Schütteln kann Gardasil möglicherweise als klare Flüssigkeit mit einem weißen Niederschlag vorliegen. Nach gründlichem Schütteln ist Gardasil eine weiße, trübe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gardasil ist ein Impfstoff zur Anwendung ab einem Alter von 9 Jahren zur Prävention von:

– Vorstufen maligner Läsionen im Genitalbereich (Zervix, Vulva und Vagina), Vorstufen maligner Läsionen im Analbereich, Zervix- und Analkarzinomen, die durch bestimmte onkogene Typen des humanen Papillomvirus (HPV) verursacht werden;
– Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch spezifische HPV-Typen verursacht werden.

Wichtige Informationen zu Daten, die diese Indikation belegen, sind den Abschnitten 4.4 und 5.1 zu entnehmen.

Gardasil sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

<u>Dosierung</u>

Personen im Alter von 9 bis einschließlich 13 Jahren
Gardasil kann nach einem 2-Dosen-Impfschema (0,5 ml im Monat 0, 6) verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn die zweite Dosis früher als 6 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wird, sollte immer eine dritte Dosis verabreicht werden.

Wahlweise kann Gardasil nach einem 3-Dosen-Impfschema (0,5 ml im Monat 0, 2, 6) verabreicht werden. Die zweite Dosis sollte frühestens einen Monat nach der ersten und die dritte Dosis frühestens 3 Monate nach der zweiten Dosis verabreicht werden. Alle drei Dosen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1 Jahr verabreicht werden.

Personen im Alter von 14 Jahren und älter
Gardasil sollte nach einem 3-Dosen-Impfschema (0,5 ml im Monat 0, 2, 6) verabreicht werden.

Die zweite Dosis sollte frühestens einen Monat nach der ersten und die dritte Dosis frühestens 3 Monate nach der zweiten Dosis verabreicht werden. Alle drei Dosen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1 Jahr verabreicht werden.

Gardasil sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen angewendet werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gardasil bei Kindern unter 9 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Personen, die bereits eine Dosis Gardasil erhalten haben, wird empfohlen, das Impfschema auch mit Gardasil abzuschließen (siehe Abschnitt 4.4).

Ob eine Auffrischimpfung erforderlich ist, ist derzeit noch nicht bekannt.

Art der Anwendung

Der Impfstoff ist intramuskulär zu verabreichen, vorzugsweise im Bereich des Musculus deltoideus des Oberarms oder im oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels.

Gardasil darf nicht intravasal verabreicht werden. Die subkutane und die intradermale Anwendung wurden nicht untersucht und sind daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

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

Personen, die nach der Gabe einer Dosis Gardasil Symptome entwickeln, die auf eine Überempfindlichkeit hinweisen, sollten keine weitere Dosis Gardasil erhalten.

Die Verabreichung von Gardasil sollte verschoben werden, wenn die zu impfende Person an einer akuten, schweren, fieberhaften Erkrankung leidet. Eine leichte Infektion, zum Beispiel der oberen Atemwege, oder eine leichte Temperaturerhöhung ist jedoch keine Kontraindikation für eine Impfung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Impfentscheidung sollte nach Abwägung einer möglichen früheren HPV-Exposition und des daraus abzuleitenden möglichen Nutzens getroffen werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall seltener anaphylaktischer Reaktionen nach Gabe des Impfstoffs geeignete Behandlungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen.

Synkopen (Ohnmacht), manchmal verbunden mit Stürzen, können besonders bei Jugendlichen nach oder sogar vor einer Impfung als psychogene Reaktion auf den Einstich mit der Injektionsnadel

auftreten. Diese können während der Erholungsphase von neurologischen Symptomen wie vorübergehender Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonischen Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Daher sollten geimpfte Personen nach der Impfung für ungefähr 15 Minuten beobachtet werden. Es ist wichtig, dass im Vorfeld Maßnahmen ergriffen werden, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit Gardasil möglicherweise nicht alle geimpften Personen.

Gardasil schützt nur vor Erkrankungen, die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 und in einem begrenzten Ausmaß vor Erkrankungen, die durch bestimmte verwandte HPV-Typen verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten geeignete Maßnahmen zum Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten beibehalten werden.

Gardasil ist nur prophylaktisch anzuwenden und hat keinen Effekt auf aktive HPV-Infektionen oder bereits bestehende klinische Erkrankungen. Eine therapeutische Wirkung wurde für Gardasil nicht nachgewiesen. Der Impfstoff ist daher nicht zur Therapie von Zervixkarzinomen, hochgradigen Dysplasien der Zervix, Vulva und Vagina oder Genitalwarzen indiziert. Der Impfstoff ist ebenfalls nicht dafür vorgesehen, die Progression bereits bestehender anderer HPV-assoziierter Läsionen zu verhindern.

Gardasil schützt nicht vor Läsionen durch einen Impfstoff-HPV-Typ, wenn die zu impfende Person zum Zeitpunkt der Impfung mit diesem HPV-Typ infiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

Bei der Anwendung von Gardasil bei Erwachsenen sollte die Prävalenz der verschiedenen HPV-Typen in unterschiedlichen geografischen Gebieten berücksichtigt werden.

Die Impfung ist kein Ersatz für Routineuntersuchungen zur Zervixkarzinom-Früherkennung. Da kein Impfstoff zu 100 % wirksam ist und Gardasil weder vor sämtlichen HPV-Typen schützt, noch bei bestehenden HPV-Infektionen wirksam ist, bleiben Routineuntersuchungen zur Zervixkarzinom-Früherkennung äußerst wichtig und sollten entsprechend den lokalen Empfehlungen durchgeführt werden.

Die Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs wurde bei Personen im Alter von 7 bis 12 Jahren untersucht, die nachweislich mit dem HI-Virus infiziert waren (siehe Abschnitt 5.1). Personen, deren Immunfunktion entweder aufgrund einer Therapie mit stark wirksamen Immunsuppressiva, eines genetischen Defekts oder aufgrund anderer Ursachen eingeschränkt ist, entwickeln möglicherweise keine Immunantwort auf den Impfstoff.

Der Impfstoff sollte an Personen mit Thrombozytopenie oder einer anderen Blutgerinnungsstörung nur mit Vorsicht verabreicht werden, da bei diesen Personen nach einer intramuskulären Gabe eine Blutung auftreten kann.

Derzeit laufen Langzeit-Follow-up-Studien, in denen die Dauer der Schutzwirkung ermittelt wird (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen keine Daten zur Sicherheit, Immunogenität oder Wirksamkeit vor, die einen Wechsel während einer Impfserie mit Gardasil zu anderen HPV-Impfstoffen stützen, die nicht dieselben HPV-Typen abdecken. Deshalb ist es wichtig, dass während des gesamten Impfschemas der gleiche Impfstoff verschrieben wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In allen klinischen Studien wurden Personen ausgeschlossen, die in einem Zeitraum von 6 Monaten vor der ersten Impfdosis Immunglobuline oder Blutprodukte erhalten hatten.

Zeitgleiche Gabe mit anderen Impfstoffen

Die zeitgleiche Gabe von Gardasil (jedoch an unterschiedlichen Injektionsstellen bei injizierbaren Impfstoffen) mit einem rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoff beeinflusste die Immunantwort auf die HPV-Typen nicht. Die Seroprotektionsraten (der Anteil der geimpften Personen, die eine schützende anti-HBs-Antikörperkonzentration ≥ 10 mIE/ml erreichten) waren nicht beeinträchtigt (96,5 % bei zeitgleicher Gabe und 97,5 % bei alleiniger Gabe eines Hepatitis-B-Impfstoffs). Die geometrischen Mittelwerte der anti-HBs-Antikörperkonzentrationen waren bei der zeitgleichen Verabreichung niedriger. Ob dies eine klinische Bedeutung hat, ist nicht bekannt.

Gardasil kann zeitgleich verabreicht werden mit einem Booster-Impfstoff gegen Diphtherie (d) und Tetanus (T), der entweder kombiniert ist mit Pertussis (azelluläre Komponenten [ap]) und/oder Poliomyelitis (inaktivierte Viren [IPV]) (Tdap-, Td-IPV-, Tdap-IPV-Impfstoffe), ohne dass die Antikörperantwort auf die Impfstoffkomponenten signifikant beeinträchtigt wird. Allerdings konnte in der Gruppe, in der die Impfstoffe zeitgleich verabreicht wurden, eine Tendenz zu geringeren geometrischen Mittelwerten (GMTs) der anti-HPV-Titer beobachtet werden. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Diese Angaben basieren auf Ergebnissen einer klinischen Studie, in der der Kombinationsimpfstoff Tdap-IPV zeitgleich mit der 1. Dosis Gardasil verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Die zeitgleiche Gabe von Gardasil mit anderen als den oben genannten Impfstoffen wurde nicht untersucht.

Gabe mit hormonellen Kontrazeptiva

In klinischen Studien verwendeten 57,5 % der mit Gardasil geimpften Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren und 31,2 % der Frauen im Alter von 24 bis 45 Jahren hormonelle Kontrazeptiva während der Impfperiode. Die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva beeinflusst die Immunantwort auf Gardasil offenbar nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine spezifischen Studien zur Verabreichung des Impfstoffs an schwangere Frauen durchgeführt. Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms berichteten 3.819 Frauen (1.894 in der Gardasil-Gruppe und 1.925 in der Placebogruppe) jeweils über mindestens eine Schwangerschaft. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Art von Anomalien oder des Anteils von Schwangerschaften mit unerwünschtem Ausgang zwischen Gardasil- und Placebogruppe. Diese Daten (mehr als 1.000 Schwangerschaftsverläufe nach Impfung) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hin.

Die Daten, die zur Anwendung von Gardasil in der Schwangerschaft vorliegen, lassen kein Signal in Bezug auf die Sicherheit erkennen. Die vorliegenden Daten reichen jedoch nicht aus, die Anwendung von Gardasil während der Schwangerschaft zu empfehlen. Die Impfung sollte erst nach Ende der Schwangerschaft durchgeführt werden.

Stillzeit

In klinischen Studien erhielten stillende Mütter Gardasil oder Placebo. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei der Mutter und dem gestillten Säugling war in der Gardasil-Gruppe und in der Placebogruppe vergleichbar. Darüber hinaus war die Immunogenität des Impfstoffs bei stillenden Müttern mit der Immunogenität des Impfstoffs bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung nicht gestillt haben, vergleichbar.

Gardasil kann daher während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen hinsichtlich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

In 7 klinischen Studien (davon 6 placebokontrolliert) erhielten die Probanden bei Studieneinschluss und ungefähr 2 und 6 Monate später Gardasil oder Placebo. Nur wenige Probanden (0,2 %) brachen ihre Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die Verträglichkeit wurde entweder bei allen Studienteilnehmern (6 Studien) oder bei einer vorher festgelegten Untergruppe (eine Studie) über einen Zeitraum von jeweils 14 Tagen nach jeder Dosis Gardasil oder Placebo aktiv abgefragt und in Probanden-Tagebüchern dokumentiert. Auf diese Weise wurden die Nebenwirkungen bei 10.088 Probanden der Gardasil-Gruppe (6.995 weiblich von 9 bis 45 Jahren und 3.093 männlich von 9 bis 26 Jahren bei Studieneinschluss) und bei 7.995 Probanden der Placebogruppe (5.692 weiblich und 2.303 männlich) erfasst.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (innerhalb von 5 Tagen nach der Impfung bei 77,1 % der geimpften Personen) und Kopfschmerzen (bei 16,6 % der geimpften Personen). Diese Nebenwirkungen waren in der Regel leicht oder mittelschwer ausgeprägt.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Klinische Studien
In Tabelle 1 sind die impfstoffassoziierten Nebenwirkungen zusammengefasst, die bei Probanden nach Impfung mit Gardasil mit einer Häufigkeit von mindestens 1,0 % und außerdem häufiger als bei den Placeboempfängern beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeiten aufgeführt, die wie folgt definiert sind:

[Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000)]

Daten aus der Post-Marketing-Beobachtung
Tabelle 1 enthält darüber hinaus weitere Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen, die nach Markteinführung von Gardasil weltweit erfasst wurden. Diese Angaben basieren auf Spontanmeldungen aus einer Population, deren Größe nicht genau bekannt ist. Es ist daher nicht immer möglich, für alle Nebenwirkungen die Häufigkeit des Auftretens verlässlich abzuschätzen oder einen Kausalzusammenhang mit der Impfung herzustellen. Infolgedessen wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als „nicht bekannt“ angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Anwendung von Gardasil aus klinischen Studien und aus der Post-Marketing-Beobachtung

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt	Zellulitis an der Injektionsstelle*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Idiopathische thrombozytopenische Purpura*, Lymphadenopathie*
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen*
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Akute disseminierte Enzephalomyelitis*, Schwindel[1] *, Guillain-Barré-Syndrom*, Synkopen, manchmal begleitet von tonisch-klonischen Bewegungen*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
	Nicht bekannt	Erbrechen*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Schmerzen in der Extremität
	Nicht bekannt	Arthralgien*, Myalgien*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	An der Injektionsstelle: Erythem, Schmerzen, Schwellungen
	Häufig	Fieber An der Injektionsstelle: Hämatom, Pruritus
	Nicht bekannt	Abgeschlagenheit*, Schüttelfrost*, Müdigkeit*, Unwohlsein*

* Nebenwirkungen nach Markteinführung (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

[1] In den klinischen Studien trat Schwindel bei Frauen als häufige Nebenwirkung auf. Bei Männern wurde Schwindel bei den Impfstoffempfängern nicht häufiger festgestellt als bei den Placeboempfängern.

Darüber hinaus wurden folgende Nebenwirkungen in klinischen Studien vom Prüfarzt als impfstoff- bzw. placeboassoziiert eingestuft, deren Häufigkeiten unter 1 % lagen:

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Sehr selten: Bronchospasmus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: Urtikaria
Neun Fälle (0,06 %) von Urtikaria wurden in der Gardasil-Gruppe berichtet, 20 Fälle (0,15 %) in der Gruppe, die adjuvanshaltiges Placebo erhielt.

In den klinischen Studien, in denen die Verträglichkeit während des Nachbeobachtungszeitraums ermittelt wurde, berichteten die Probanden sämtliche neu auftretenden gesundheitlichen Veränderungen. Von den 15.706 Gardasil-Empfängern und den 13.617 Placebo-Empfängern wurden insgesamt 39 Fälle unspezifischer Arthritis/Arthropathie berichtet, davon 24 Fälle in der Gardasil-Gruppe und 15 Fälle in der Placebogruppe.

Eine klinische Studie mit 843 gesunden männlichen und weiblichen Jugendlichen von 11 bis 17 Jahren zeigte, dass bei zeitgleicher Gabe von Gardasil mit einem kombinierten Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis(azellulär, aus Komponenten)- und Poliomyelitis(inaktiviert)-Booster-Impfstoff öfter von Schwellungen an der Injektionsstelle und Kopfschmerzen berichtet wurde. Die beobachteten Unterschiede betrugen weniger als 10 %-Punkte, und bei der Mehrzahl der Probanden wurde die Intensität der Nebenwirkungen als mild bis moderat eingestuft.

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 Fälle von Überdosierungen mit Gardasil berichtet.

Das Nebenwirkungsprofil nach Überdosierung war generell vergleichbar mit dem nach einer empfohlenen Einzeldosis Gardasil.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Viraler Impfstoff, ATC-Code: J07BM01

Wirkmechanismus

Gardasil ist ein adjuvierter, nicht infektiöser, rekombinanter, tetravalenter Impfstoff, der aus hochgereinigten virusähnlichen Partikeln (VLPs[4]) des Hauptkapsidproteins L1 der HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 hergestellt wird. Die VLPs enthalten keine virale DNA und sind daher nicht in der Lage, Zellen zu infizieren, sich zu vermehren oder Erkrankungen hervorzurufen. HPV infiziert nur Menschen; Tierversuche mit analogen Papillomviren lassen jedoch den Schluss zu, dass die Wirksamkeit der L1-VLP-Impfstoffe durch die Ausbildung einer humoralen Immunantwort vermittelt wird.

Die HPV-Typen 16 und 18 sind schätzungsweise verantwortlich für etwa 70 % der Zervixkarzinome und 75 bis 80 % der Analkarzinome, 80 % der Adenocarcinomata in situ (AIS[5]), 45 bis 70 % der hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN[6] 2/3), 25 % der niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN 1), 70 % der mit HPV assoziierten hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vulva (VIN[7] 2/3) und der Vagina (VaIN[8] 2/3) und 80 % der mit HPV assoziierten hochgradigen analen intraepithelialen Neoplasien (AIN[9] 2/3). Die HPV-Typen 6 und 11 sind für etwa 90 % der Genitalwarzen und 10 % der niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN 1) verantwortlich. CIN 3 und AIS sind als unmittelbare Vorstufen für ein invasives Zervixkarzinom allgemein anerkannt.

Der Begriff „Vorstufen maligner Läsionen im Genitalbereich“ in Abschnitt 4.1 bezieht sich auf hochgradige intraepitheliale Neoplasien der Zervix (CIN 2/3), hochgradige intraepitheliale Neoplasien der Vulva (VIN 2/3) und hochgradige intraepitheliale Neoplasien der Vagina (VaIN 2/3).

Der Begriff „Vorstufen maligner Läsionen im Analbereich“ in Abschnitt 4.1 bezieht sich auf hochgradige anale intraepitheliale Neoplasien (AIN 2/3).

Die Indikation beruht auf dem Nachweis der Wirksamkeit von Gardasil bei Frauen von 16 bis 45 Jahren und Männern von 16 bis 26 Jahren sowie dem Nachweis der Immunogenität von Gardasil bei Kindern und Jugendlichen von 9 bis 15 Jahren.

---

[4] VLPs: virus-like particles
[5] AIS: adenocarcinoma in situ
[6] CIN: cervical intraepithelial neoplasia
[7] VIN: vulvar intraepithelial neoplasia
[8] VaIN: vaginal intraepithelial neoplasia
[9] AIN: anal intraepithelial neoplasia

Klinische Studien

Wirksamkeit bei Frauen von 16 bis 26 Jahren

Die Wirksamkeit von Gardasil bei Frauen von 16 bis 26 Jahren wurde in 4 placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studien der Phasen II und III mit insgesamt 20.541 Frauen bewertet. Bei diesen Frauen wurde vor Studieneinschluss bzw. vor der Impfung kein Screening auf eine vorbestehende HPV-Infektion durchgeführt.

Zu den primären Endpunkten für den Nachweis der protektiven Wirksamkeit zählten HPV-6-, -11-, -16- bzw. -18-assoziierte Läsionen der Vulva und Vagina (Genitalwarzen, VIN, VaIN) sowie CIN jeglichen Schweregrades und Zervixkarzinome (Studie 013, FUTURE I), HPV-16- bzw. -18-assoziierte CIN 2/3, AIS und Zervixkarzinome (Studie 015, FUTURE II), HPV-6-, -11-, -16- bzw. -18-assoziierte persistierende Infektionen und Erkrankungen (Studie 007) sowie HPV-16-assoziierte persistierende Infektionen (Studie 005). Die primäre Wirksamkeitsanalyse für die Impfstoff-HPV-Typen (HPV 6, 11, 16 und 18) wurde für die Per-Protocol-Efficacy(PPE)-Gruppe durchgeführt (d. h. Probanden, die innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss alle 3 Impfungen erhalten hatten, bei denen keine schwerwiegenden Prüfplanverletzungen vorlagen und die vor der 1. Impfdosis bis 1 Monat nach der 3. Impfdosis (definiert als Besuch in Monat 7) negativ für die entsprechenden HPV-Typen waren).

Die Daten zur Wirksamkeit werden auf der Grundlage der kombinierten Auswertung der Studien dargestellt. Die Wirksamkeit gegen HPV-16/18-assoziierte CIN 2/3 oder AIS basiert auf Daten aus den Studien 005 (nur HPV-16-assoziierte Endpunkte), 007, 013 und 015. Die Wirksamkeit bezüglich aller anderen Endpunkte basiert auf den Studien 007, 013 und 015. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 4,0 Jahre für die Studie 005 und jeweils 3,0 Jahre für die Studien 007, 013 und 015. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum für die kombinierte Auswertung der Studien (005, 007, 013 und 015) betrug 3,6 Jahre. Die Ergebnisse der einzelnen Studien stützen die Ergebnisse der kombinierten Auswertung. Die Wirksamkeit von Gardasil gegen HPV-assoziierte Erkrankungen wurde für jeden der 4 Impfstoff-HPV-Typen belegt. Bei Studienende betrug der Nachbeobachtungszeitraum der Probanden, die in die beiden Phase-III-Studien (Studie 013 und 015) eingeschlossen waren, bis zu 4 Jahre (der Median betrug 3,7 Jahre).

Intraepitheliale Neoplasien der Zervix (CIN) 2/3 (mittel- bis hochgradige Dysplasien) und Adenocarcinoma in situ (AIS) dienten in den klinischen Studien als Surrogatmarker für das Zervixkarzinom.

In der Langzeit-Beobachtungsstudie Studie 015 wurden 1.984 Frauen nachbeobachtet, die während der Impfung mit Gardasil im Rahmen der Basisstudie 16 bis 23 Jahre alt waren. In der Per-Protokoll-Efficacy(PPE)-Population wurden in einem Zeitraum von bis zu etwa 10 Jahren keine Fälle von HPV-Erkrankungen (HPV-6/11/16/18-assoziierte hochgradige CIN) beobachtet. In dieser Studie wurde eine andauernde Schutzwirkung für etwa 8 Jahre statistisch signifikant nachgewiesen.

Wirksamkeit bei Frauen, die für die jeweiligen Impfstoff-HPV-Typen negativ waren

Die Wirksamkeit wurde beginnend ab dem Besuch in Monat 7 berechnet. Insgesamt waren 73 % der Frauen bei Studieneinschluss negativ (PCR-negativ und seronegativ) für alle 4 HPV-Typen.

Die Wirksamkeit für die entsprechenden Endpunkte wurde 2 Jahre nach Aufnahme in die Studie und bei Studienende (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum = 3,6 Jahre) bei der Per-Protocol-Gruppe untersucht und ist in Tabelle 2 dargestellt.

In einer ergänzenden Auswertung wurde die Wirksamkeit von Gardasil gegen HPV-16/18-assoziierte CIN 3 und AIS untersucht.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Gardasil gegen hochgradige Läsionen der Zervix in der PPE-Gruppe

	Gardasil	**Placebo**	**% Wirksamkeit nach 2 Jahren (95 % KI)**	**Gardasil**	**Placebo**	**% Wirksamkeit*** bei Studienende (95 % KI)**
	Anzahl der Fälle / Anzahl der Probanden*	**Anzahl der Fälle / Anzahl der Probanden***		**Anzahl der Fälle / Anzahl der Probanden***	**Anzahl der Fälle / Anzahl der Probanden***	
HPV-16/18-assoziierte CIN 2/3 oder AIS	0 / 8.487	53 / 8.460	100,0 (92,9; 100,0)	2** / 8.493	112 / 8.464	98,2 (93,5; 99,8)
HPV-16/18-assoziierte CIN 3	0 / 8.487	29 / 8.460	100,0 (86,5; 100,0)	2** / 8.493	64 / 8.464	96,9 (88,4; 99,6)
HPV-16/18-assoziierte AIS	0 / 8.487	6 / 8.460	100,0 (14,8; 100,0)	0 / 8.493	7 / 8.464	100,0 (30,6; 100,0)

* Anzahl Probanden mit mindestens einer Folgeuntersuchung nach Monat 7
****** Aufgrund virologischer Nachweise ist der erste Fall von CIN 3 bei einer Patientin mit einer chronischen HPV-Typ-52-Infektion wahrscheinlich ursächlich auf diesen HPV-Typ zurückzuführen. HPV-Typ 16 wurde nur in einer von 11 Proben gefunden (Monat 32,5). In einer mittels LEEP (Loop Electro-Excision Procedure) gewonnenen Gewebeprobe wurde HPV 16 nicht nachgewiesen. Beim zweiten CIN-3-Fall bei einer Patientin mit einer HPV-Typ-51-Infektion an Tag 1 (nachgewiesen in 2 von 9 Proben) wurde HPV 16 in 1 von 9 Proben aus Biopsiematerial (im Monat 51) und HPV-Typ 56 in 3 von 9 Proben aus Gewebe nachgewiesen, das in Monat 52 mittels LEEP gewonnen worden war.
*** Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bei den Probanden bis zu 4 Jahre (der Median betrug 3,6 Jahre).
Hinweis: Punktschätzung und Konfidenzintervalle wurden bezüglich des personenbezogenen Nachbeobachtungszeitraums adjustiert.

In der kombinierten Auswertung der Studien bei Studienende

- betrug die Wirksamkeit von Gardasil gegen HPV-6-, -11-, -16- bzw. -18-assoziierte CIN 1 95,9 % (95 % KI: 91,4; 98,4),
- betrug die Wirksamkeit von Gardasil gegen HPV-6-, -11-, -16- bzw. -18-assoziierte CIN (1, 2, 3) oder AIS 96,0 % (95 % KI: 92,3; 98,2),
- betrug die Wirksamkeit von Gardasil gegen HPV-6-, -11-, -16- bzw. -18-assoziierte VIN 2/3 bzw. VaIN 2/3 100 % (95 % KI: 67,2; 100) bzw. 100 % (95 % KI: 55,4; 100),
- betrug die Wirksamkeit von Gardasil gegen HPV-6-, -11-, -16- bzw. -18-assoziierte Genitalwarzen 99,0 % (95 % KI: 96,2; 99,9).

In Studie 012 betrug die Wirksamkeit von Gardasil gegen persistierende Infektionen entsprechend einer 6-Monats-Definition (positive Proben bei 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Besuchen im Mindestabstand von 6 Monaten ± 1 Monat) durch HPV 16 98,7 % (95 % KI: 95,1; 99,8) bzw. durch HPV 18 100,0 % (95 % KI: 93,2; 100,0). Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bis zu 4 Jahre (im Mittel 3,6 Jahre). Die Wirksamkeit gegen persistierende Infektionen entsprechend einer 12-Monats-Definition durch HPV 16 betrug 100,0 % (95 % KI: 93,9; 100,0) bzw. durch HPV 18 100,0 % (95 % KI: 79,9; 100,0).

<u>Wirksamkeit bei Frauen mit nachgewiesener Infektion oder Erkrankung durch HPV 6, 11, 16 bzw. 18 an Tag 1</u>

Für Frauen, die an Tag 1 PCR-positiv für einen Impfstoff-HPV-Typ waren, gibt es keine Evidenz für einen Schutz vor Erkrankungen durch den entsprechenden HPV-Typ. Frauen, die sich vor der Impfung bereits mit einem oder mehreren Impfstoff-HPV-Typen infiziert hatten, waren vor einer klinischen Erkrankung durch die übrigen Impfstoff-HPV-Typen geschützt.

<u>Wirksamkeit bei Frauen mit und ohne vorbestehende Infektion oder Erkrankung durch HPV 6, 11, 16 bzw. 18</u>

In die modifizierte Intention-To-Treat(ITT)-Gruppe wurden Frauen ohne Berücksichtigung des HPV-Status an Tag 1 eingeschlossen, die mindestens eine Dosis des Impfstoffs erhalten hatten. Die

Erkrankungsfälle wurden ab einem Monat nach der 1. Dosis gezählt. Die Prävalenz von HPV-Infektionen oder -Erkrankungen in dieser Gruppe entsprach bei Studieneinschluss annähernd der Prävalenz in der weiblichen Gesamtbevölkerung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Wirksamkeit von Gardasil gegen hochgradige Läsionen der Zervix in der modifizierten ITT-Gruppe (alle Frauen, unabhängig vom HPV-Status bei Studieneinschluss)

	Gardasil	**Placebo**	**% Wirksamkeit** nach 2 Jahren (95 % KI)**	**Gardasil**	**Placebo**	**% Wirksamkeit** bei Studienende (95 % KI)**
	Anzahl der Fälle	**Anzahl der Fälle**		**Anzahl der Fälle**	**Anzahl der Fälle**	
	Anzahl der Probanden*	**Anzahl der Probanden***		**Anzahl der Probanden***	**Anzahl der Probanden***	
HPV-16- oder HPV-18-assoziierte CIN 2/3 oder AIS	122	201	39,0 (23,3; 51,7)	146	303	51,8 (41,1; 60,7)
	9.831	9.896		9.836	9.904	
HPV-16-/18-assoziierte CIN 3	83	127	34,3 (12,7; 50,8)	103	191	46,0 (31,0; 57,9)
	9.831	9.896		9.836	9.904	
HPV-16/18-assoziierte AIS	5	11	54,3 (< 0; 87,6)	6	15	60,0 (< 0; 87,3)
	9.831	9.896		9.836	9.904	

* Anzahl Probanden mit mindestens einer Folgeuntersuchung 30 Tage nach Tag 1 (erste Impfung)
** Die Wirksamkeit in Prozent wurde auf Grundlage der kombinierten Auswertung der Studien berechnet. Die Wirksamkeit gegen HPV-16/18-assoziierte CIN 2/3 oder AIS basiert auf Daten aus den Studien 005 (nur HPV-16-assoziierte Endpunkte), 007, 013 und 015. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bei den Probanden bis zu 4 Jahre (der Median betrug 3,6 Jahre).
Hinweis: Punktschätzung und Konfidenzintervalle wurden bezüglich des personenbezogenen Nachbeobachtungszeitraums adjustiert.

Die Wirksamkeit gegen HPV-6-, -11-, -16-, -18-assoziierte VIN 2/3 betrug in der kombinierten Studienauswertung bei Studienende 73,3 % (95 % KI: 40,3; 89,4), gegen HPV-6-, -11-, -16-, -18-assoziierte VaIN 2/3 85,7 % (95 % KI: 37,6; 98,4) und gegen HPV-6-, -11-, -16-, -18-assoziierte Genitalwarzen 80,3 % (95 % KI: 73,9; 85,3).

Insgesamt hatten 12 % aller Probanden an Tag 1 einen auffälligen Pap-Test, der den Verdacht auf eine CIN nahelegte. Die Wirksamkeit war bei Frauen, die einen auffälligen Pap-Test an Tag 1 aufwiesen und zu diesem Zeitpunkt negativ für die entsprechenden Impfstoff-HPV-Typen waren, unvermindert hoch. Bei Frauen, die einen auffälligen Pap-Test an Tag 1 aufwiesen und zu diesem Zeitpunkt bereits mit den entsprechenden Impfstoff-HPV-Typen infiziert waren, wurde keine Wirksamkeit des Impfstoffs festgestellt.

Reduzierung der Gesamtkrankheitslast HPV-assoziierter Erkrankungen der Zervix bei Frauen von 16 bis 26 Jahren

Die Auswirkung von Gardasil auf das Gesamtrisiko für das Auftreten HPV-assoziierter Erkrankungen der Zervix (verursacht durch jeglichen HPV-Typ) wurde bei 17.599 Probanden der beiden Phase-III-Wirksamkeitsstudien (013 und 015) ab dem Tag 30 nach der ersten Impfdosis untersucht. Bei Frauen, die bei Studieneinschluss negativ hinsichtlich 14 häufiger HPV-Typen waren und einen negativen Pap-Test an Tag 1 aufwiesen, reduzierte die Anwendung von Gardasil bei Studienende die Inzidenz von CIN 2/3 oder AIS, verursacht durch Impfstoff-HPV- oder andere als die Impfstoff-HPV-Typen, um 42,7 % (95 % KI: 23,7; 57,3) und die Inzidenz von Genitalwarzen um 82,8 % (95 % KI: 74,3; 88,8).

In der modifizierten ITT-Gruppe war der Nutzen der Impfung im Hinblick auf die Gesamtinzidenz von CIN 2/3 oder AIS (verursacht durch jeglichen HPV-Typ) und Genitalwarzen mit einer Reduzierung um 18,4 % (95 % KI: 7,0; 28,4) bzw. 62,5 % (95 % KI: 54,0; 69,5) deutlich geringer, da Gardasil keinen Einfluss auf den Verlauf von Infektionen oder Erkrankungen hat, die bereits zu Beginn der Impfserie bestehen.

Effekt auf operative therapeutische Maßnahmen an der Zervix

Der Effekt von Gardasil auf die Häufigkeit operativer therapeutischer Maßnahmen an der Zervix wurde unabhängig vom verursachenden HPV-Typ bei 18.150 Probanden aus den Studien 007, 013 und 015 untersucht. In der Gruppe der HPV-Negativen (negativ für 14 häufige HPV-Typen und negativer Pap-Test an Tag 1) reduzierte Gardasil bei Studienende den Anteil von Frauen, bei denen eine operative therapeutische Maßnahme an der Zervix (Loop Electro-Excision Procedure oder Cold-Knife Conization) durchgeführt werden musste, um 41,9 % (95 % KI: 27,7; 53,5). In der ITT-Gruppe betrug die Reduzierung 23,9 % (95 % KI: 15,2; 31,7).

Kreuzprotektive Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Gardasil gegen CIN (jeglichen Schweregrades) und CIN 2/3 oder AIS, verursacht durch 10 Nicht-Impfstoff-HPV-Typen (nämlich HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), die eine strukturelle Ähnlichkeit mit HPV 16 oder 18 haben, basiert auf den kombinierten Phase-III-Wirksamkeits-Daten (n = 17.599), wobei der mittlere Nachbeobachtungszeitraum 3,7 Jahre (bei Studienende) betrug. Berechnet wurde die Wirksamkeit gegen Erkrankungen durch bestimmte, vorab für die Analyse festgelegte Gruppen von Nicht-Impfstoff-HPV-Typen. Die statistische Teststärke der Studien war nicht für eine Berechnung der jeweiligen typspezifischen Wirksamkeit ausgelegt.

Die Primäranalyse erfolgte in verschiedenen Subpopulationen, in denen die Frauen bei Studienbeginn jeweils negativ für den HPV-Typ waren, der Gegenstand der jeweiligen Wirksamkeitsanalyse war; sie konnten aber jeweils positiv für andere HPV-Typen sein (96 % der Gesamtpopulation).
Die erste Analyse nach 3 Jahren ergab nicht für alle der vorab festgelegten Endpunkte statistisch signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisse bei Studienende für die kombinierte Inzidenz von CIN 2/3 oder AIS bei dieser Probandengruppe sind in Tabelle 4 dargestellt, wobei der mittlere Nachbeobachtungszeitraum 3,7 Jahre betrug. Für zusammengefasste Endpunkte wurde eine statistisch signifikante Wirksamkeit gegen Erkrankungen durch HPV-Typen mit phylogenetischer Verwandtschaft zu HPV 16 (insbesondere HPV 31) nachgewiesen. Hingegen wurde keine statistisch signifikante Wirksamkeit für HPV-Typen mit phylogenetischer Verwandtschaft zu HPV 18 (einschließlich HPV 45) gezeigt. Von den 10 untersuchten Nicht-Impfstoff-HPV-Typen wurde lediglich für HPV 31 eine statistische Signifikanz erreicht.

Tabelle 4: Ergebnisse bei Studienende für CIN 2/3 oder AIS bei Probanden, die zu Studienbeginn jeweils negativ für den untersuchten HPV-Typ waren[†]

Negativ für ≥ 1 HPV-Typ				
Zusammengefasste Endpunkte	Gardasil Fälle	Placebo Fälle	% Wirksamkeit	95 % KI
(HPV 31/45)[‡]	34	60	43,2 %	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58)[§]	111	150	25,8 %	4,6; 42,5
10 Nicht-Impfstoff-HPV-Typen[‖]	162	211	23,0 %	5,1; 37,7
HPV-16-verwandte Typen (A9-Spezies)	111	157	29,1 %	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6 %	26,2; 74,1[†]
HPV 33	29	36	19,1 %	< 0; 52,1[†]
HPV 35	13	15	13,0 %	< 0; 61,9[†]
HPV 52	44	52	14,7 %	< 0; 44,2[†]
HPV 58	24	35	31,5 %	< 0; 61,0[†]
HPV-18-verwandte Typen (A7-Spezies)	34	46	25,9 %	< 0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	< 0; 69,5[†]
HPV 45	11	11	0,0 %	< 0; 60,7[†]
HPV 59	9	15	39,9 %	< 0; 76,8[†]
A5-Spezies (HPV 51)	34	41	16,3 %	< 0; 48,5[†]
A6-Spezies (HPV 56)	34	30	-13,7 %	< 0; 32,5[†]

[†] Die statistische Teststärke der Studien war nicht für eine Berechnung der jeweiligen typspezifischen Wirksamkeit ausgelegt.

[‡] Die Wirksamkeit basiert auf der Verringerung von HPV-31-assoziierten CIN 2/3 oder AIS in der Gardasil-Gruppe

[§] Die Wirksamkeit basiert auf der Verringerung von HPV-31-, -33-, -52- und -58-assoziierten CIN 2/3 oder AIS in der Gardasil-Gruppe.

[‖] Testbestätigte Nicht-Impfstoff-HPV-Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59

Wirksamkeit bei Frauen von 24 bis 45 Jahren

Die Wirksamkeit von Gardasil bei Frauen von 24 bis 45 Jahren wurde in einer placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie untersucht (Studie 019, FUTURE III); an dieser Studie nahmen insgesamt 3.817 Frauen teil; Einschluss in die Studie und Impfung erfolgten ohne vorherige Untersuchung auf eine HPV-Infektion.

Die primären Endpunkte zur Wirksamkeit waren die kombinierte Inzidenz HPV-Typ-6-, -11-, -16- oder -18-bedingter und die kombinierte Inzidenz HPV-Typ-16- oder -18-bedingter persistierender Infektion (entsprechend einer 6-Monats-Definition), Genitalwarzen, vulvärer und vaginaler Läsionen, CIN jeglichen Schweregrades, AIS und Zervixkarzinom. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum in dieser Studie betrug 4,0 Jahre.

In der Langzeit-Beobachtungsstudie Studie 019 wurden 684 Frauen nachbeobachtet, die während der Impfung mit Gardasil im Rahmen der Basisstudie 24 bis 45 Jahre alt waren. In der Per-Protokoll-Efficacy(PPE)-Population wurden über einen Zeitraum von 8,4 Jahren (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum von 7,2 Jahren) keine Fälle von HPV-Erkrankungen (HPV-6/11/16/18-assoziierte CIN jeglichen Schweregrades und Genitalwarzen) beobachtet.

Wirksamkeit bei Frauen, die negativ für die relevanten Impfstoff-HPV-Typen waren

Die primären Wirksamkeitsanalysen wurden in der Per-Protokoll-Efficacy(PPE)-Population durchgeführt (d. h. alle Probanden, die alle 3 Dosen des Impfstoffs oder Placebo innerhalb eines Jahres nach Einschluss in die Studie erhalten hatten, keine größeren Abweichungen vom Studienprotokoll aufwiesen und vor Gabe der 1. Impfstoffdosis oder Placebo und bis einen Monat

nach Gabe der dritten Impfstoffdosis oder Placebo (Monat 7) negativ für die relevanten HPV-Typen waren). Die Fallzählung zur Ermittlung der Wirksamkeit begann nach der Kontrolluntersuchung im Monat 7. Insgesamt waren 67 % der Probanden bei Einschluss in die Studie negativ für alle 4 Impfstoff-HPV-Typen (PCR-negativ und seronegativ).

Die Wirksamkeit von Gardasil bezüglich der kombinierten Inzidenz HPV-Typ-6-, -11-, -16- oder -18-bedingter persistierender Infektion, Genitalwarzen, vulvärer und vaginaler Läsionen, CIN jeglichen Schweregrades, AIS und Zervixkarzinom betrug 88,7 % (95 % KI: 78,1; 94,8).

Die Wirksamkeit von Gardasil bezüglich der kombinierten Inzidenz HPV-Typ-16- oder -18-bedingter persistierender Infektion, Genitalwarzen, vulvärer und vaginaler Läsionen, CIN jeglichen Schweregrades, AIS und Zervixkarzinom betrug 84,7 % (95 % KI: 67,5; 93,7).

Wirksamkeit bei Frauen mit und ohne vorbestehende Infektion oder Erkrankung durch HPV 6, 11, 16 oder 18

Die „Full Analysis Set“-Population (auch bekannt als ITT-Population) umfasste Frauen, die unabhängig von ihrem HPV-Status an Tag 1 mindestens eine Impfung erhielten; die Fallzählung begann an Tag 1. Diese Population entspricht bei Studienbeginn hinsichtlich der Prävalenz von HPV-Infektionen oder -Erkrankungen in etwa der weiblichen Bevölkerung.

Die Wirksamkeit von Gardasil bezüglich der kombinierten Inzidenz HPV-Typ-6-, -11-, -16- oder -18-bedingter persistierender Infektion, Genitalwarzen, vulvärer und vaginaler Läsionen, CIN jeglichen Schweregrades, AIS und Zervixkarzinom betrug 47,2 % (95 % KI: 33,5; 58,2).

Die Wirksamkeit von Gardasil bezüglich der kombinierten Inzidenz HPV-Typ-16- oder -18-bedingter persistierender Infektion, Genitalwarzen, vulvärer und vaginaler Läsionen, CIN jeglichen Schweregrades, AIS und Zervixkarzinom betrug 41,6 % (95 % KI: 24,3; 55,2).

Wirksamkeit bei Frauen (16 bis 45 Jahre) mit nachgewiesener vorbestehender Infektion mit einem Impfstoff-HPV-Typen (seropositiv), der bei Beginn der Impfserie nicht mehr nachweisbar war (PCR-negativ)

In einer Post-hoc-Analyse der Daten von Teilnehmerinnen mit mindestens einer Impfung, bei denen eine frühere Infektion mit einem Impfstoff-HPV-Typen nachgewiesen wurde (seropositiv), die aber bei Beginn der Impfserie nicht mehr nachweisbar war (PCR-negativ), betrug die Wirksamkeit von Gardasil zur Vorbeugung von Erkrankungen aufgrund des Wiederauftretens desselben HPV-Typs bei Frauen von 16 bis 26 Jahren 100 % (95 % KI: 62,8; 100,0; 0 Fälle in der Gardasil-Gruppe, 12 Fälle in der Placebogruppe [n = 2.572 aus der Zusammenfassung von Studien mit jungen Frauen]) gegen HPV-6-, -11-, -16- und -18-assoziierte CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 und Genitalwarzen. Bei Frauen von 16 bis 45 Jahren betrug die Wirksamkeit 68,2 % (95 % KI: 17,9; 89,5; 6 Fälle in der Gardasil-Gruppe, 20 Fälle [n = 832 aus der Zusammenfassung von Studien mit jungen und erwachsenen Frauen] in der Placebogruppe) gegen persistierende HPV-16- und -18-assoziierte Infektionen.

Wirksamkeit bei Männern von 16 bis 26 Jahren

Beurteilt wurde die Wirksamkeit gegen HPV-6-, -11-, -16- oder -18-assoziierte äußere Genitalwarzen, penile/perineale/perianale intraepitheliale Neoplasien (PIN 1/2/3) und persistierende Infektion.

Die Wirksamkeit von Gardasil bei Männern von 16 bis 26 Jahren wurde in einer placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie untersucht (Studie 020). An dieser Studie nahmen insgesamt 4.055 Männer teil; der Einschluss in die Studie und Impfung erfolgte ohne vorherige Untersuchung auf eine HPV-Infektion, der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 2,9 Jahre.

Die Wirksamkeit gegen anale intraepitheliale Neoplasien (AIN 1/2/3), Analkarzinome und persistierende Infektionen im Analbereich wurde in einer Untergruppe von 598 Männern (Gardasil = 299, Placebo = 299), die nach eigenen Angaben Geschlechtsverkehr mit Männern haben

(MSM-Population = men who have sex with men), in Studie 020 untersucht.

In der MSM-Population besteht ein höheres Risiko für HPV-Infektionen im Analbereich im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. Es wird erwartet, dass der absolute Nutzen der Impfung zur Prävention von Analkarzinomen in der Gesamtbevölkerung sehr gering ist.

Eine Infektion mit HIV war ein Ausschlusskriterium (siehe auch Abschnitt 4.4).

Wirksamkeit bei Männern, die negativ für die entsprechenden Impfstoff-HPV-Typen waren

Die primären Wirksamkeitsanalysen wurden für die Impfstoff-HPV-Typen (HPV 6, 11, 16, 18) in der Per-Protokoll-Efficacy(PPE)-Population durchgeführt (d. h., alle Probanden erhielten alle 3 Impfungen innerhalb eines Jahres nach Einschluss in die Studie, hatten keine größeren Prüfplanverletzungen und waren vor der 1. Dosis bis einen Monat nach der 3. Dosis [Monat 7] negativ für den entsprechenden HPV-Typ/die entsprechenden HPV-Typen). Die Fallzählung zur Ermittlung der Wirksamkeit begann nach der Kontrolluntersuchung im Monat 7. Insgesamt waren 83 % der Männer (87 % der heterosexuellen Probanden und 61 % der MSM-Population) bei Einschluss in die Studie negativ für alle 4 HPV-Typen (PCR-negativ und seronegativ).

Intraepitheliale Neoplasien des Anus (AIN) 2/3 (mittel- bis hochgradige Dysplasien) dienten in den klinischen Studien als Surrogatmarker für das Analkarzinom.

Daten zur Wirksamkeit bezüglich der relevanten Endpunkte wurden bei Studienende (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum = 2,4 Jahre) in der PPE-Population analysiert und sind in Tabelle 5 dargestellt. Eine Wirksamkeit gegen PIN 1/2/3 konnte nicht belegt werden.

Tabelle 5: Wirksamkeit von Gardasil gegen Läsionen im äußeren Genitalbereich in der PPE-Population bei 16 bis 26 Jahre alten Männern*

Endpunkt	**Gardasil**		**Placebo**		**% Wirksamkeit (95 % KI)**
	N	Anzahl der Fälle	N	Anzahl der Fälle	
HPV-6/11/16/18-assoziierte Läsionen im äußeren Genitalbereich					
Läsionen im äußeren Genitalbereich	1.394	3	1.404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Genitalwarzen	1.394	3	1.404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3	1.394	0	1.404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

* Die Probanden der PPE-Population erhielten alle 3 Impfungen innerhalb eines Jahres nach Einschluss in die Studie, hatten keine größeren Prüfplanverletzungen und waren vor der 1. Dosis bis einen Monat nach der 3. Dosis (Monat 7) negativ für den entsprechenden HPV-Typ/die entsprechenden HPV-Typen.

Bei der am Studienende durchgeführten Analyse analer Läsionen in der MSM-Population (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum = 2,15 Jahre) betrug der Schutz gegen HPV-6-, -11-, -16-, -18-assoziierte AIN 2/3 74,9 % (95 % KI: 8,8; 95,4; 3/194 gegenüber 13/208) und gegen HPV-16- oder -18-assoziierte AIN 2/3 86,6 % (95 % KI: 0,0; 99,7; 1/194 gegenüber 8/208 Fällen).

Derzeit ist nicht bekannt, wie lange die Schutzwirkung vor Analkarzinomen anhält. In der Langzeit-Beobachtungsstudie Studie 020 wurden 918 Männer nachbeobachtet, die während der Impfung mit Gardasil im Rahmen der Basisstudie 16 bis 26 Jahre alt waren. In der Per-Protokoll-Efficacy(PPE)-Population wurden in einem Zeitraum von 9,6 Jahren (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum von 8,5 Jahren) keine Fälle von HPV-6/11-assoziierten Genitalwarzen, HPV-6/11/16/18-assoziierten Läsionen im äußeren Genitalbereich oder HPV-6/11/16/18-assozierten hochgradigen AIN in der MSM-Gruppe beobachtet.

Wirksamkeit bei Männern mit und ohne vorbestehende Infektion oder Erkrankung durch HPV 6, 11, 16 oder 18

Die „Full Analysis Set“-Population umfasste Männer, die unabhängig von ihrem HPV-Status (an

Tag 1) mindestens eine Impfung erhielten; die Fallzählung begann an Tag 1. Diese Population bei Studienbeginn entspricht hinsichtlich der Prävalenz von HPV-Infektionen oder -Erkrankungen in etwa der männlichen Gesamtbevölkerung.

Die Wirksamkeit von Gardasil gegen HPV-6-, -11-, -16- oder -18-assoziierte äußere Genitalwarzen betrug in dieser Population 68,1 % (95 % KI: 48,8; 79,3).

Die Wirksamkeit von Gardasil gegen HPV-6-, -11-, -16-, -18-assoziierte AIN 2/3 und HPV-16- oder -18-assoziierte AIN 2/3 in der MSM-Untergruppenanalyse betrug 54,2 % (95 % KI: 18,0; 75,3; 18/275 gegenüber 39/276) bzw. 57,5 % (95 % KI: -1,8; 83,9; 8/275 gegenüber 19/276 Fällen).

Reduzierung der Gesamtkrankheitslast durch HPV-Erkrankungen bei Männern von 16 bis 26 Jahren

Der Effekt von Gardasil hinsichtlich des Gesamtrisikos für Läsionen im äußeren Genitalbereich wurde nach der ersten Impfung bei 2.545 Probanden beurteilt, die in die Phase-III-Wirksamkeitsstudie (Studie 020) eingeschlossen waren. Bei Männern, die negativ für 14 häufige HPV-Typen waren, reduzierte die Verabreichung von Gardasil die Häufigkeit von äußeren Läsionen im Genitalbereich, die durch Impfstoff- oder Nicht-Impfstoff-HPV-Typen verursacht waren, um 81,5 % (95 % KI: 58,0; 93,0). In der „Full Analysis Set“(FAS)-Population war der Nutzen des Impfstoffs bezüglich der Gesamthäufigkeit von EGL mit einer Reduzierung um 59,3 % (95 % KI: 40,0; 72,9) geringer, da Gardasil den Verlauf von bei Beginn der Impfserie bereits vorhandenen Infektionen oder Erkrankungen nicht beeinflusst.

Effekt auf die Häufigkeit von Biopsien und operativen therapeutischen Maßnahmen

Der Effekt von Gardasil auf die Biopsie- und Behandlungshäufigkeit von EGL unabhängig vom ursächlichen HPV-Typ wurde bei 2.545 Probanden beurteilt, die in die Studie 020 eingeschlossen waren. Bei Studienende zeigte sich in der mit Gardasil geimpften HPV-naiven Population (negativ für 14 häufige HPV-Typen), dass sich der Anteil der Männer, bei denen eine Biopsie durchgeführt werden musste, um 54,2 % (95 % KI: 28,3; 71,4) reduzierte; die Behandlungen reduzierten sich um 47,7 % (95 %: 18,4; 67,1). In der FAS-Population betrug die entsprechende Reduktion 45,7 % (95 % KI: 29,0; 58,7) und 38,1 % (95 % KI: 19,4; 52,6).

Immunogenität

Assays zur Bestimmung der Immunantwort

Für HPV-Impfstoffe kann bisher keine schützende Mindest-Antikörperkonzentration festgelegt werden.

Die Immunogenität von Gardasil wurde bei 20.132 (Gardasil n = 10.723, Placebo n = 9.409) Mädchen und Frauen von 9 bis 26 Jahren, 5.417 (Gardasil n = 3.109, Placebo n = 2.308) Jungen und Männern von 9 bis 26 Jahren sowie 3.819 Frauen von 24 bis 45 Jahren (Gardasil n = 1.911, Placebo n = 1.908) ermittelt.

Die Immunogenität jedes einzelnen Impfstoff-HPV-Typs wurde mittels eines typspezifischen, kompetitiven Immunoassays, der auf Luminex basiert (cLIA[10]), mit typspezifischen Standards bestimmt. Dieser Assay misst für jeden einzelnen HPV-Typ die Antikörper gegen ein einziges neutralisierendes Epitop.

Immunantwort auf Gardasil 1 Monat nach der 3. Impfdosis

In den klinischen Studien mit Frauen von 16 bis 26 Jahren betrugen die Serokonversionsraten 1 Monat nach der 3. Impfdosis in der Gardasil-Gruppe 99,8 % für anti-HPV 6; 99,8 % für anti-HPV 11; 99,8 %

[10] cLIA: competitive Luminex-based immunoassay

für anti-HPV 16 und 99,5 % für anti-HPV 18. In der klinischen Studie mit Frauen von 24 bis 45 Jahren waren 1 Monat nach der dritten Dosis Gardasil 98,4 % seropositiv für anti-HPV 6, 98,1 % seropositiv für anti-HPV 11, 98,8 % seropositiv für anti-HPV 16 und 97,4 % seropositiv für anti-HPV 18. In der klinischen Studie mit Männern im Alter von 16 bis 26 Jahren waren 1 Monat nach der 3. Dosis Gardasil 98,9 % der Probanden seropositiv für anti-HPV 6, 99,2 % seropositiv für anti-HPV 11, 98,8 % seropositiv für anti-HPV 16 und 97,4 % seropositiv für anti-HPV 18. Gardasil induzierte 1 Monat nach der 3. Dosis bei allen getesteten Altersgruppen hohe geometrische Mittelwerte (GMT) der anti-HPV-Titer.

Erwartungsgemäß waren die gemessenen Antikörpertiter bei Frauen von 24 bis 45 Jahren (Protokoll 019) niedriger als bei Frauen von 16 bis 26 Jahren.

Bei Probanden, bei denen eine HPV-Infektion ausgeheilt war (seropositiv, PCR-negativ), waren die anti-HPV-Antikörperkonzentrationen in der Placebogruppe deutlich niedriger als in der Impfstoffgruppe. Darüber hinaus blieben die anti-HPV-Antikörperkonzentrationen (GMTs) bei den Probanden, die den Impfstoff erhalten hatten, in der Langzeit-Nachbeobachtung der Phase-III-Studien auf Höhe oder über der Nachweisgrenze (cut-off) (siehe nachstehend unter *Antikörperpersistenz nach Impfung mit Gardasil*).

Übertragbarkeit der Wirksamkeitsdaten von Gardasil von Frauen auf Mädchen

In einer klinischen Studie (Studie 016) wurde die Immunogenität von Gardasil bei 10- bis 15-jährigen Mädchen verglichen mit der Immunogenität bei 16- bis 23-jährigen Frauen. In der Impfstoffgruppe betrug die Serokonversionsrate 1 Monat nach der 3. Dosis 99,1 bis 100 % für alle Impfstoff-Typen.

Tabelle 6 vergleicht die anti-HPV-GMTs[11] gegen die Typen 6, 11, 16 und 18 von 9- bis 15-jährigen Mädchen 1 Monat nach der 3. Dosis mit denen von 16- bis 26-jährigen Frauen.

Tabelle 6: Ergebnisse zur Untersuchung der Immunogenität bei 9- bis 15-jährigen Mädchen im Vergleich zu 16- bis 26-jährigen Frauen (Per-Protocol-Gruppe), Antikörperkonzentrationen bestimmt mittels cLIA

	9- bis 15-jährige Mädchen (Studien 016 und 018)		**16- bis 26-jährige Frauen (Studien 013 und 015)**	
	n	**GMT (95 % KI)**	**n**	**GMT (95 % KI)**
HPV 6	915	929 (874; 987)	2.631	543 (526; 560)
HPV 11	915	1.303 (1.223; 1.388)	2.655	762 (735; 789)
HPV 16	913	4.909 (4.584; 5.300)	2.570	2.294 (2.185; 2.408)
HPV 18	920	1.040 (965; 1.120)	2.796	462 (444; 480)

GMT – Geometric mean titer in mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Die anti-HPV-Immunantworten waren in Monat 7 bei den 9- bis 15-jährigen Mädchen nicht niedriger als bei den 16- bis 26-jährigen Frauen, bei denen die Wirksamkeit in den Phase-III-Studien nachgewiesen wurde. Die Immunogenität war altersabhängig: die anti-HPV-Antikörperkonzentrationen waren in Monat 7 bei unter 12-Jährigen signifikant höher als bei über 12-Jährigen.

Aus der Vergleichbarkeit der Immunogenität kann abgeleitet werden, dass die Wirksamkeit von Gardasil auf 9- bis 15-jährige Mädchen übertragbar ist.

In der Langzeit-Beobachtungsstudie Studie 018 wurden 369 Mädchen nachbeobachtet, die während der Impfung mit Gardasil im Rahmen der Basisstudie 9 bis 15 Jahre alt waren. In der Per-Protokoll-Efficacy(PPE)-Population wurden über einen Zeitraum von 10,7 Jahren (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum von 10,0 Jahren) keine Fälle von HPV-Erkrankungen (HPV-6/11/16/18-

[11] GMT: geometric mean titer

assoziierte CIN jeglichen Schweregrades und Genitalwarzen) beobachtet.

Übertragbarkeit der Wirksamkeitsdaten von Gardasil von Männern auf Jungen

In drei klinischen Studien (Studie 016, 018 und 020) wurde die Immunogenität von Gardasil bei 9- bis 15-jährigen Jungen und 16- bis 26-jährigen Männern verglichen. In der Impfstoffgruppe betrug die Serokonversionsrate 1 Monat nach der 3. Dosis 97,4 bis 99,9 % für alle Impfstoff-Typen.

Tabelle 7 vergleicht die anti-HPV-GMTs gegen die Typen 6, 11, 16 und 18 von 9- bis 15-jährigen Jungen 1 Monat nach der 3. Dosis mit denen von 16- bis 26-jährigen Männern.

Tabelle 7: Ergebnisse zur Untersuchung der Immunogenität bei 9- bis 15-jährigen Jungen im Vergleich zu 16- bis 26-jährigen Männern (Per-Protocol-Gruppe), Antikörperkonzentrationen bestimmt mittels cLIA

	9- bis 15-jährige Jungen		**16- bis 26-jährige Männer**	
	n	**GMT (95 % KI)**	**n**	**GMT (95 % KI)**
HPV 6	884	1.038 (964; 1.117)	1.093	448 (419; 479)
HPV 11	885	1.387 (1.299; 1.481)	1.093	624 (588; 662)
HPV 16	882	6.057 (5.601; 6.549)	1.136	2.403 (2.243; 2.575)
HPV 18	887	1.357 (1.249; 1.475)	1.175	403 (375; 433)

GMT - Geometric mean titer in mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Die anti-HPV-Immunantworten waren in Monat 7 bei den 9- bis 15-jährigen Jungen nicht niedriger als bei den 16- bis 26-jährigen Männern, bei denen die klinische Wirksamkeit in den Phase-III-Studien nachgewiesen wurde. Die Immunogenität war altersabhängig: die anti-HPV-Antikörperkonzentrationen waren in Monat 7 bei jüngeren Probanden signifikant höher.

Aus der Vergleichbarkeit der Immunogenität kann abgeleitet werden, dass die Wirksamkeit von Gardasil auf 9- bis 15-jährige Jungen übertragbar ist.

In der Langzeit-Beobachtungsstudie Studie 018 wurden 326 Jungen nachbeobachtet, die während der Impfung mit Gardasil im Rahmen der Basisstudie 9 bis 15 Jahre alt waren. In der Per-Protokoll-Efficacy(PPE)-Population wurden über einen Zeitraum von 10,6 Jahren (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum von 9,9 Jahren) keine Fälle von HPV-Erkrankungen (HPV-6/11/16/18-assoziierte Läsionen im äußeren Genitalbereich) beobachtet.

Antikörperpersistenz nach Impfung mit Gardasil

Bei einer Untergruppe von Personen, die in die Phase-III-Studien eingeschlossen waren, wurde eine Langzeit-Beobachtung zur Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit durchgeführt. Zusätzlich zum cLIA wurde der Gesamt-IgG Luminex Immunoassay (IgG LIA) zur Feststellung der Antikörperpersistenz verwendet.

In allen Populationen (Frauen von 9 bis 45 Jahren, Männer von 9 bis 26 Jahren) wurden in Monat 7 die höchsten anti-HPV-GMTs für die Typen 6, 11, 16 und 18 im cLIA gemessen. Anschließend sanken die GMTs bis einschließlich Monat 24 bis 48 ab und blieben dann in der Regel auf einem stabilen Niveau. Die genaue Dauer der Immunität nach Verabreichung aller 3 Impfdosen ist noch nicht bekannt und wird derzeit untersucht.

Die Mädchen und Jungen, die im Alter von 9 bis 15 Jahren in der Basisstudie 018 mit Gardasil geimpft wurden, wurden in einer Verlängerungsstudie nachbeobachtet. Abhängig vom HPV-Typ waren 60 bis 96 % und 78 bis 98 % der Probanden 10 Jahre nach der Impfung im cLIA bzw. im IgG LIA seropositiv (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Langzeitdaten zur Immunogenität (Per-Protocol-Gruppe) auf Grundlage des Prozentsatzes seropositiver Probanden für Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 15 Jahren, gemessen nach 10 Jahren mittels cLIA und IgG LIA (Studie 018)

	cLIA		**IgG LIA**	
	n	**% seropositive Probanden**	**n**	**% seropositive Probanden**
HPV 6	409	89 %	430	93 %
HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

Frauen, die im Alter von 16 bis 23 Jahren in der Basisstudie 015 mit Gardasil geimpft wurden, werden in einer Verlängerungsstudie bis zu 14 Jahre nachbeobachtet. Neun Jahre nach der Impfung waren 94 % der Probanden im cLIA seropositiv für anti-HPV 6, 96 % waren seropositiv für anti-HPV 11, 99 % waren seropositiv für anti-HPV 16 und 60 % für anti-HPV 18. Im IgG LIA waren 98 % der Probanden seropositiv für anti-HPV 6, 96 % waren seropositiv für anti-HPV 11, 100 % waren seropositiv für anti-HPV 16 und 91 % für anti-HPV 18.

Frauen, die im Alter von 24 bis 45 Jahren in der Basisstudie 019 mit Gardasil geimpft wurden, werden in einer Verlängerungsstudie für mindestens 10 Jahre nachbeobachtet. Acht Jahre nach der Impfung waren 85 % der Probanden im cLIA seropositiv für anti-HPV 6, 85 % waren seropositiv für anti-HPV 11, 97 % waren seropositiv für anti-HPV 16 und 40 % für anti-HPV 18. Im IgG LIA waren 88 % der Probanden seropositiv für anti-HPV 6, 81 % waren seropositiv für anti-HPV 11, 100 % waren seropositiv für anti-HPV 16 und 81 % für anti-HPV 18.

Männer, die im Alter von 16 bis 26 Jahren in der Basisstudie 020 mit Gardasil geimpft wurden, werden bis zu 10 Jahre in einer Verlängerungsstudie nachbeobachtet. Sechs Jahre nach der Impfung waren 84 % der Probanden im cLIA seropositiv für anti-HPV 6, 87 % waren seropositiv für anti-HPV 11, 97 % waren seropositiv für anti-HPV 16 und 48 % für anti-HPV 18. Im IgG LIA waren 89 % der Probanden seropositiv für anti-HPV 6, 86 % waren seropositiv für anti-HPV 11, 100 % waren seropositiv für anti-HPV 16 und 82 % für anti-HPV 18.

In diesen Studien waren Personen, die im cLIA seronegativ für anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 und anti-HPV 18 gewesen waren, nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 9 Jahren (Frauen im Alter von 16 bis 23 Jahren), von 8 Jahren (Frauen im Alter von 24 bis 45 Jahren) bzw. von 6 Jahren (Männer im Alter von 16 bis 26 Jahren) weiterhin vor klinischen Erkrankungen geschützt.

Nachweis einer anamnestischen Immunantwort (Immunologisches Gedächtnis)

Eine anamnestische Immunantwort wurde bei geimpften Frauen nachgewiesen, die vor der Impfung seropositiv für die entsprechenden HPV-Typen waren. Darüber hinaus entwickelte eine Untergruppe von geimpften Frauen, die 5 Jahre nach der ersten Dosis der Impfserie eine weitere Dosis Gardasil erhielten, eine rasch einsetzende und stark ausgeprägte anamnestische Immunantwort, die weit über den anti-HPV-GMTs lag, die 1 Monat nach der 3. Dosis gemessen wurden.

HIV-infizierte Personen

Sicherheit und Immunogenität von Gardasil wurden in einer wissenschaftlichen Studie mit 126 HIV-infizierten Probanden (davon erhielten 96 Gardasil) im Alter von 7 bis 12 Jahren dokumentiert. Die Serokonversionsrate für alle vier Antigene betrug mehr als 96 %. Die GMTs waren etwas niedriger als die GMTs, die in anderen Studien für Nicht-HIV-Infizierte gleichen Alters berichtet wurden. Die klinische Relevanz der geringeren Immunantwort ist nicht bekannt. Das Sicherheitsprofil entsprach dem von Nicht-HIV-Infizierten aus anderen Studien. Der prozentuale Anteil der CD4-Zellen oder die Plasmakonzentration von HIV-RNS wurden durch die Impfung nicht beeinflusst.

Immunantwort auf Gardasil bei Verabreichung nach dem 2-Dosen-Impfschema bei Personen im Alter von 9 bis 13 Jahren

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Immunantwort auf die 4 Impfstoff-HPV-Typen einen Monat nach der letzten Dosis bei Mädchen, die 2 Dosen des HPV-Impfstoffs im Abstand von 6 Monaten erhalten haben, der Immunantwort bei jungen Frauen, die innerhalb von 6 Monaten 3 Dosen des Impfstoffs erhalten haben, nicht unterlegen war.

In der Per-Protokoll-Population war in Monat 7 die Immunantwort bei Mädchen im Alter von 9 bis 13 Jahren (n = 241), die 2 Dosen Gardasil (in Monat 0 und 6) erhalten haben, bei höherer Antikörperkonzentration, der Immunantwort von Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren (n = 246), die 3 Dosen Gardasil (in Monat 0, 2 und 6) erhalten haben, nicht unterlegen.

Nach dem Nachbeobachtungszeitraum von 36 Monaten war der GMT bei Mädchen (2 Dosen, n = 86) für alle 4 HPV-Typen weiterhin nicht niedriger als der GMT bei Frauen (3 Dosen, n = 86).

In derselben Studie war bei Mädchen im Alter von 9 bis 13 Jahren die Antikörperkonzentration nach einem 2-Dosen-Impfschema niedriger als nach einem 3-Dosen-Impfschema (n = 248 im Monat 7; n = 82 im Monat 36). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Wie lange der Impfschutz von Gardasil bei Anwendung eines 2-Dosen-Impfschemas anhält, ist derzeit noch nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien nach Einzeldosen und bei wiederholter Gabe sowie Studien zur lokalen Verträglichkeit lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Gardasil induzierte bei trächtigen Ratten nach Gabe einer oder mehrerer intramuskulärer Injektionen eine spezifische Antikörperantwort auf die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18. Antikörper gegen alle vier HPV-Typen wurden während der Trächtigkeit und möglicherweise durch Säugen auf die Jungtiere übertragen. Es gab keine Anzeichen für impfstoffassoziierte Auswirkungen auf die Entwicklung, das Verhalten, die Reproduktionsfähigkeit oder die Fertilität der Nachkommen.

Bei Verabreichung einer vollen humanen Dosis Gardasil (120 µg Gesamtprotein) an männliche Ratten zeigten sich keine Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit wie Fertilität, Spermienzahl und Spermienbeweglichkeit. Es zeigten sich keine impfstoffbedingten makroskopischen bzw. histologischen Hodenveränderungen sowie keine Auswirkungen auf das Hodengewicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
L-Histidin
Polysorbat 80
Natriumborat
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvans siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Gardasil, Injektionssuspension:

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Das Fläschchen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Gardasil sollte nach Entnahme aus dem Kühlschrank so schnell wie möglich verabreicht werden.

Daten aus Stabilitätsstudien belegen, dass die Bestandteile des Impfstoffs für 72 Stunden stabil bleiben, wenn die Lagerungstemperatur zwischen 8 °C und 42 °C liegt. Am Ende dieses Zeitraums sollte Gardasil verabreicht oder verworfen werden. Diese Daten dienen nur im Fall einer zeitlich begrenzten Temperaturabweichung als Hilfe für medizinisches Fachpersonal.

Gardasil, Injektionssuspension in einer Fertigspritze:

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Die Fertigspritze in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Gardasil sollte nach Entnahme aus dem Kühlschrank so schnell wie möglich verabreicht werden.

Daten aus Stabilitätsstudien belegen, dass die Bestandteile des Impfstoffs für 72 Stunden stabil bleiben, wenn die Lagerungstemperatur zwischen 8 °C und 42 °C liegt. Am Ende dieses Zeitraums sollte Gardasil verabreicht oder verworfen werden. Diese Daten dienen nur im Fall einer zeitlich begrenzten Temperaturabweichung als Hilfe für medizinisches Fachpersonal.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gardasil, Injektionssuspension:

0,5 ml Suspension in einem Fläschchen (Glas) mit Stopfen (Chlorobutylelastomer, beschichtet mit FluroTec oder Teflon) und Flip-off-Verschluss aus Kunststoff (mit Aluminiumbördelring) in Packungsgrößen zu 1x1, 10x1 oder 20x1 Dosis.

Gardasil, Injektionssuspension in einer Fertigspritze:

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen (Bromobutylelastomer, beschichtet mit silikonisiertem FluroTec oder nicht beschichtetes Chlorobutylelastomer) und einer Verschlusskappe (Bromobutylelastomer), ohne Kanüle oder mit einer oder zwei beigepackten Kanülen in Packungsgrößen zu 1x1, 10x1 oder 20x1 Dosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Gardasil, Injektionssuspension:

- Vor dem Schütteln kann Gardasil möglicherweise als klare Flüssigkeit mit einem weißen Niederschlag vorliegen.
- Vor Gebrauch gut schütteln, um eine Suspension zu erhalten. Nach gründlichem Schütteln ist Gardasil eine weiße, trübe Flüssigkeit.
- Die Suspension vor der Verabreichung visuell auf sichtbare Partikel und Verfärbungen überprüfen. Der Impfstoff ist zu verwerfen, wenn Partikel und/oder Verfärbungen sichtbar sind.
- Die Impfstoffdosis zu 0,5 ml wird mit einer sterilen Kanüle und Spritze aus dem Einzeldosis-Fläschchen entnommen.
- Der Impfstoff ist unmittelbar intramuskulär (i.m.) zu verabreichen, vorzugsweise im Bereich des Musculus deltoideus des Oberarms oder im oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels.
- Der Impfstoff liegt gebrauchsfertig vor. Die empfohlene Impfstoffdosis muss vollständig verabreicht werden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

Gardasil, Injektionssuspension in einer Fertigspritze:

- Vor dem Schütteln kann Gardasil möglicherweise als klare Flüssigkeit mit einem weißen Niederschlag vorliegen.
- Vor Gebrauch gut schütteln, um eine Suspension zu erhalten. Nach gründlichem Schütteln ist Gardasil eine weiße, trübe Flüssigkeit.
- Die Suspension vor der Verabreichung visuell auf sichtbare Partikel und Verfärbungen überprüfen. Der Impfstoff ist zu verwerfen, wenn Partikel und/oder Verfärbungen sichtbar sind.
- Wenn der Packung 2 Kanülen unterschiedlicher Länge beiliegen, wählen Sie – unter Berücksichtigung von Größe und Gewicht der zu impfenden Person – die für eine intramuskuläre (i.m.) Anwendung geeignete Kanüle aus.
- Setzen Sie die Kanüle auf und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie fest auf der Spritze sitzt. Injizieren Sie die gesamte Dosis entsprechend der üblichen Injektionstechnik.
- Der Impfstoff ist unmittelbar intramuskulär (i.m.) zu verabreichen, vorzugsweise im Bereich des Musculus deltoideus des Oberarms oder im oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels.
- Der Impfstoff liegt gebrauchsfertig vor. Die empfohlene Impfstoffdosis muss vollständig verabreicht werden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur MSD SNC, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Gardasil, Injektionssuspension:

EU/1/06/357/001
EU/1/06/357/002

EU/1/06/357/018

Gardasil, Injektionssuspension in einer Fertigspritze:

EU/1/06/357/003
EU/1/06/357/004
EU/1/06/357/005
EU/1/06/357/006
EU/1/06/357/007
EU/1/06/357/008
EU/1/06/357/019
EU/1/06/357/020
EU/1/06/357/021

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. September 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://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 der Hersteller der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
P.O. Box 4
West Point
PA 19486
USA

Merck Sharp & Dohme Corp.
2778 South East Side Highway
Elkton
Virginia 22827
USA

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
Postbus 581
NL-2031 Haarlem
Niederlande

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 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: FALTSCHACHTEL
Gardasil, Injektionssuspension
Fläschchen mit einer Einzeldosis, Packung mit 1x1, 10x1 und 20x1 Dosis

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gardasil
Injektionssuspension
Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

HPV-Typ 6	L1-Protein	20 µg
HPV-Typ 11	L1-Protein	40 µg
HPV-Typ 16	L1-Protein	40 µg
HPV-Typ 18	L1-Protein	20 µg

adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat (0,225 mg Al)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, L-Histidin, Polysorbat 80, Natriumborat, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension
1 Dosis zu 0,5 ml in einem Fläschchen
10x1 Dosis zu 0,5 ml in einem Fläschchen
20x1 Dosis zu 0,5 ml in einem Fläschchen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskulär (i.m.) verabreichen.
Vor Gebrauch gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Das Fläschchen in der Faltschachtel 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

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/357/001 – Packung mit 1x1 Dosis
EU/1/06/357/002 – Packung mit 10x1 Dosis
EU/1/06/357/018 – Packung mit 20x1 Dosis

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
Etikett Fläschchen

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

Gardasil
Injektionssuspension
i.m. verabreichen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis zu 0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Sanofi Pasteur MSD SNC

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG: FALTSCHACHTEL
Gardasil, Injektionssuspension
Fertigspritze ohne Kanüle, Packung mit 1x1, 10x1 und 20x1 Dosis

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gardasil
Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

HPV-Typ 6	L1-Protein	20 µg
HPV-Typ 11	L1-Protein	40 µg
HPV-Typ 16	L1-Protein	40 µg
HPV-Typ 18	L1-Protein	20 µg

adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat (0,225 mg Al)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, L-Histidin, Polysorbat 80, Natriumborat, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension in einer Fertigspritze
1 Dosis zu 0,5 ml in einer Fertigspritze ohne Kanüle
10x1 Dosis zu 0,5 ml in einer Fertigspritze ohne Kanüle
20x1 Dosis zu 0,5 ml in einer Fertigspritze ohne Kanüle

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskulär (i.m.) verabreichen.
Vor Gebrauch gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Die Spritze in der Faltschachtel 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

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/357/003 – Packung mit 1x1 Dosis
EU/1/06/357/004 – Packung mit 10x1 Dosis
EU/1/06/357/019 – Packung mit 20x1 Dosis

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG: FALTSCHACHTEL
Gardasil, Injektionssuspension
Fertigspritze mit 1 Kanüle, Packung mit 1x1, 10x1 und 20x1 Dosis

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gardasil
Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

HPV-Typ 6	L1-Protein	20 µg
HPV-Typ 11	L1-Protein	40 µg
HPV-Typ 16	L1-Protein	40 µg
HPV-Typ 18	L1-Protein	20 µg

adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat (0,225 mg Al)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, L-Histidin, Polysorbat 80, Natriumborat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension in einer Fertigspritze
1 Dosis zu 0,5 ml in einer Fertigspritze mit 1 Kanüle
10x1 Dosis zu 0,5 ml in einer Fertigspritze mit je 1 Kanüle
20x1 Dosis zu 0,5 ml in einer Fertigspritze mit je 1 Kanüle

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskulär (i.m.) verabreichen.
Vor Gebrauch gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Die Spritze in der Faltschachtel 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

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/357/005 – Packung mit 1x1 Dosis
EU/1/06/357/006 – Packung mit 10x1 Dosis
EU/1/06/357/020 – Packung mit 20x1 Dosis

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG: FALTSCHACHTEL
Gardasil, Injektionssuspension
Fertigspritze mit 2 Kanülen, Packung mit 1x1, 10x1 und 20x1 Dosis

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gardasil
Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

HPV-Typ 6	L1-Protein	20 µg
HPV-Typ 11	L1-Protein	40 µg
HPV-Typ 16	L1-Protein	40 µg
HPV-Typ 18	L1-Protein	20 µg

adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat (0,225 mg Al)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, L-Histidin, Polysorbat 80, Natriumborat, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension in einer Fertigspritze
1 Dosis zu 0,5 ml in einer Fertigspritze mit 2 Kanülen
10x1 Dosis zu 0,5 ml in einer Fertigspritze mit je 2 Kanülen
20x1 Dosis zu 0,5 ml in einer Fertigspritze mit je 2 Kanülen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskulär (i.m.) verabreichen.
Vor Gebrauch gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Die Spritze in der Faltschachtel 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

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/357/007 – Packung mit 1x1 Dosis
EU/1/06/357/008 – Packung mit 10x1 Dosis
EU/1/06/357/021 – Packung mit 20x1 Dosis

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
Etikett Fertigspritze

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

Gardasil
Injektionssuspension in einer Fertigspritze

i.m. verabreichen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP MM/JJJJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis zu 0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Sanofi Pasteur MSD SNC

B. PACKUNGSBEILAGE
(FLÄSCHCHEN)

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

Gardasil, Injektionssuspension
Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie bzw. Ihr Kind mit diesem Impfstoff geimpft werden.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie bzw. Ihr Kind erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Gardasil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Gardasil beachten?
3. Wie wird Gardasil verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Gardasil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Gardasil und wofür wird es angewendet?

Gardasil ist ein Impfstoff. Die Impfung mit Gardasil ist zum Schutz vor Erkrankungen bestimmt, die durch humane Papillomviren (HPV) der Typen 6, 11, 16 und 18 hervorgerufen werden.

Diese Erkrankungen sind Krebsvorstufen der weiblichen Geschlechtsorgane (Gebärmutterhals, äußere weibliche Geschlechtsteile und Scheide), Krebsvorstufen des Anus und Genitalwarzen bei Männern und Frauen, Gebärmutterhals- und Analkrebs. Die HPV-Typen 16 und 18 sind für etwa 70 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs, für 75 bis 80 % der Fälle von Analkrebs, für 70 % der durch HPV verursachten Krebsvorstufen der äußeren Geschlechtsteile und der Scheide und für 75 % der durch HPV verursachten Krebsvorstufen des Anus verantwortlich. Die HPV-Typen 6 und 11 sind für ca. 90 % aller Genitalwarzen verantwortlich.

Gardasil wird angewendet, um diese Erkrankungen zu verhindern. Dieser Impfstoff ist nicht zur Behandlung von HPV-bedingten Erkrankungen geeignet. Besteht zum Zeitpunkt der Impfung bereits eine Infektion oder Erkrankung, verursacht durch einen oder mehrere HPV-Typen, vor dem/denen der Impfstoff schützen soll, wirkt der Impfstoff gegen diesen/diese HPV-Typen nicht. Allerdings schützt Gardasil in solchen Fällen vor Infektionen und Erkrankungen verursacht durch die HPV-Typen, mit denen man noch nicht infiziert ist und gegen die der Impfstoff gerichtet ist.

Gardasil kann die Erkrankungen, vor denen es schützt, nicht verursachen.

Gardasil löst die Bildung von typspezifischen Antikörpern (Abwehrstoffen) aus. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Gardasil bei Frauen im Alter von 16 bis 45 Jahren und bei Männern im Alter von 16 bis 26 Jahren Erkrankungen verhindert, die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 hervorgerufen werden. Der Impfstoff führt auch bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 15 Jahren zur Bildung von typspezifischen Antikörpern.

Gardasil sollte entsprechend den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Gardasil beachten?

Gardasil darf nicht angewendet werden, wenn

- Sie bzw. Ihr Kind allergisch gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- Sie bzw. Ihr Kind nach einer früheren Gabe einer Dosis Gardasil eine allergische Reaktion hatten;
- Sie bzw. Ihr Kind an einer Erkrankung mit hohem Fieber leiden. Eine leichte Temperaturerhöhung oder eine Infektion der oberen Atemwege (zum Beispiel eine Erkältung) ist jedoch kein Grund, die Impfung zu verschieben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor der Impfung mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie bzw. Ihr Kind

- eine Blutgerinnungsstörung haben (eine Erkrankung, die dazu führt, dass Sie bzw. Ihr Kind stärker bluten als normalerweise), zum Beispiel Hämophilie (die sogenannte Bluterkrankheit);
- ein geschwächtes Immunsystem haben, zum Beispiel aufgrund einer angeborenen Störung, einer HIV-Infektion oder aufgrund von Arzneimitteln, die das Immunsystem beeinträchtigen.

Eine Ohnmacht, manchmal verbunden mit Stürzen, kann (besonders bei Jugendlichen) nach Injektion mit einer Nadel auftreten. Bitte informieren Sie deshalb Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie bei einer früheren Injektion schon einmal ohnmächtig geworden sind.

Wie alle Impfstoffe schützt Gardasil möglicherweise nicht alle Geimpften vollständig.

Gardasil schützt nicht gegen jeden Typ des humanen Papillomvirus. Daher sollten geeignete Maßnahmen zum Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten beibehalten werden.

Gardasil schützt nicht vor anderen Erkrankungen, die nicht durch humane Papillomviren ausgelöst werden.

Die Impfung ist kein Ersatz für Routineuntersuchungen zur Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung. Sie sollten weiterhin dem Rat Ihres Arztes folgen und Gebärmutterhalsabstriche/Pap-Tests zur Krebsfrüherkennung vornehmen lassen sowie seine Empfehlungen zu anderen vorbeugenden und schützenden Maßnahmen befolgen.

Weitere wichtige Informationen, die Sie bzw. Ihr Kind über Gardasil haben sollten

Derzeit ist nicht bekannt, wie lange die Schutzwirkung anhält. Langzeitstudien werden zurzeit durchgeführt, um herauszufinden, ob eine Auffrischimpfung erforderlich ist.

Anwendung von Gardasil zusammen mit anderen Arzneimitteln oder Impfstoffen

Gardasil kann zeitgleich mit einem Hepatitis-B-Impfstoff verabreicht werden oder mit einem Booster-Impfstoff gegen Diphtherie (d) und Tetanus (T), der entweder kombiniert ist mit Pertussis (azelluläre Komponenten [ap]) und/oder Poliomyelitis (inaktivierte Viren [IPV]) (Tdap-, Td-IPV-, Tdap-IPV-Impfstoffe). Es sollten jedoch unterschiedliche Injektionsstellen gewählt werden (andere Körperstellen, beispielsweise am anderen Arm oder Bein).

Die Wirkung von Gardasil kann möglicherweise eingeschränkt sein, wenn es zusammen mit Medikamenten gegeben wird, die das Immunsystem (das natürliche Abwehrsystem des Körpers) unterdrücken.

In klinischen Studien beeinträchtigten einzunehmende (z. B. die Pille) oder andere Verhütungsmittel die durch Gardasil erzielte Schutzwirkung nicht.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie bzw. Ihr Kind andere Arzneimittel anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben, auch wenn es sich um nicht

verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Gardasil kann Frauen verabreicht werden, die stillen oder stillen möchten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es ist nicht untersucht worden, ob die Verabreichung von Gardasil Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben kann.

3. Wie wird Gardasil verabreicht?

Gardasil wird von Ihrem Arzt als Injektion verabreicht. Gardasil ist für Jugendliche ab einem Alter von 9 Jahren und Erwachsene vorgesehen.

Im Alter von 9 bis einschließlich 13 Jahren
Gardasil kann nach einem 2-Dosen-Impfschema verabreicht werden.
- Erste Injektion: zu einem gewählten Zeitpunkt
- Zweite Injektion: 6 Monate nach der ersten Injektion

Wenn die zweite Dosis früher als 6 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wird, sollte immer eine dritte Dosis verabreicht werden.

Wahlweise kann Gardasil nach einem 3-Dosen-Impfschema verabreicht werden:
- Erste Injektion: zu einem gewählten Zeitpunkt
- Zweite Injektion: 2 Monate nach der ersten Injektion
- Dritte Injektion: 6 Monate nach der ersten Injektion

Die zweite Dosis sollte frühestens einen Monat nach der ersten Dosis und die dritte Dosis frühestens 3 Monate nach der zweiten Dosis verabreicht werden. Alle 3 Dosen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1 Jahr verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt nach weiteren Informationen.

Im Alter von 14 Jahren und älter
Gardasil sollte nach einem 3-Dosen-Impfschema verabreicht werden:
- Erste Injektion: zu einem gewählten Zeitpunkt
- Zweite Injektion: 2 Monate nach der ersten Injektion
- Dritte Injektion: 6 Monate nach der ersten Injektion

Die zweite Dosis sollte frühestens einen Monat nach der ersten Dosis und die dritte Dosis frühestens 3 Monate nach der zweiten Dosis verabreicht werden. Alle 3 Dosen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1 Jahr verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt nach weiteren Informationen.

Es wird empfohlen, dass Personen, die Gardasil als erste Dosis erhalten haben, das Impfschema mit Gardasil abschließen.

Gardasil wird als Injektion durch die Haut in den Muskel (vorzugsweise in den Muskel des Oberarms oder des Oberschenkels) verabreicht.

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Lösungen in derselben Spritze gemischt werden.

Wenn Sie eine Dosis Gardasil vergessen haben:

Wenn Sie eine vorgesehene Injektion nicht erhalten haben, entscheidet der Arzt, wann er diese verabreichen wird.
Es ist wichtig, dass Sie den Anweisungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals hinsichtlich der Termine für die weiteren Impfdosen folgen. Wenn Sie einen Termin vergessen haben

oder zum vereinbarten Termin nicht kommen können, fragen Sie Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie als erste Dosis Gardasil erhalten haben, sollte zur Vervollständigung des Impfschemas Gardasil und kein anderer HPV-Impfstoff eingesetzt werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Impfstoffe und Arzneimittel kann Gardasil Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können nach Anwendung von Gardasil beobachtet werden:

Sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Geimpften) traten folgende Nebenwirkungen an der Einstichstelle auf: Schmerz, Schwellung und Rötung. Es wurden auch Kopfschmerzen beobachtet.

Häufig (bei mehr als 1 von 100 Geimpften) traten folgende Nebenwirkungen an der Einstichstelle auf: Bluterguss, Juckreiz, Schmerzen in der betroffenen Gliedmaße. Fieber und Übelkeit wurden auch berichtet.

Selten (bei weniger als 1 von 1.000 Geimpften): Nesselsucht (Urtikaria)

Sehr selten (bei weniger als 1 von 10.000 Geimpften) wurde über Atembeschwerden (Bronchospasmus) berichtet.

Wenn Gardasil gleichzeitig mit einem kombinierten Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis(azellulär, aus Komponenten)- und Poliomyelitis(inaktiviert)-Booster-Impfstoff verabreicht wurde, wurde öfter über Schwellungen an der Injektionsstelle und Kopfschmerzen berichtet.

Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden:

Über Ohnmachtsanfälle, manchmal begleitet von Versteifung oder Zuckungen, wurde berichtet. Obwohl Ohnmachtsanfälle nur gelegentlich vorkommen, sollten geimpfte Personen über einen Zeitraum von 15 Minuten nach Verabreichung des HPV-Impfstoffs beobachtet werden.

Allergische Reaktionen wie Atembeschwerden, pfeifendes Atemgeräusch (Bronchospasmus), Nesselsucht und Ausschlag wurden berichtet. Einige dieser Reaktionen waren stark ausgeprägt.

Wie bei anderen Impfstoffen auch wurden bei breiter Anwendung folgende Nebenwirkungen berichtet: geschwollene Lymphdrüsen (Halsbereich, Achselhöhle oder Leiste), Muskelschwäche, Missempfindungen, Kribbeln in Armen, Beinen und Oberkörper oder Verwirrtheit (Guillain-Barré-Syndrom, akute disseminierte Enzephalomyelitis), Schwindel, Erbrechen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, ungewohnte Müdigkeit oder Schwäche, Schüttelfrost, allgemeines Unwohlsein, schnelleres Auftreten von Blutungen oder Blutergüssen als normalerweise und Infektion der Haut an der Injektionsstelle.

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 können.

5. Wie ist Gardasil aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen diesen Impfstoff nach dem auf dem Etikett des Fläschchens und auf dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verwendbar 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.
Das Fläschchen in der Faltschachtel 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 Gardasil enthält
Die Wirkstoffe sind: hochgereinigtes, nicht infektiöses Protein der Typen 6, 11, 16 und 18 des humanen Papillomvirus.

1 Dosis (0,5 ml) enthält ca.:

Humanes Papillomvirus[1]-Typ 6	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 11	L1-Protein[2,3]	40 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 16	L1-Protein[2,3]	40 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 18	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm

[1] Humanes Papillomvirus = HPV
[2] L1-Protein in Form von virusähnlichen Partikeln, hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 [Stamm 1895]) mittels rekombinanter DNA-Technologie
[3] adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans (0,225 Milligramm Al)

Die sonstigen Bestandteile der Impfstoffsuspension sind:

Natriumchlorid, L-Histidin, Polysorbat 80, Natriumborat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Gardasil aussieht und Inhalt der Packung

1 Dosis Gardasil enthält 0,5 ml Injektionssuspension.

Vor dem Schütteln kann Gardasil möglicherweise als klare Flüssigkeit mit einem weißen Niederschlag vorliegen. Nach gründlichem Schütteln ist Gardasil eine weiße, trübe Flüssigkeit.

Gardasil ist erhältlich in Fläschchen in Packungsgrößen zu 1x1, 10x1 oder 20x1 Dosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>
Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankreich

Hersteller
Merck Sharp and Dohme B.V.
Waarderweg, 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

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

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	**Luxembourg/Luxemburg** Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
България, Česká republika, Eesti, France, Hrvatska, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	**Nederland** Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Danmark Sanofi Pasteur Denmark filial af SPMSD AB, Tlf: +45 23 32 69 29	**Norge** Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47. 67.50.50.20
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49 30 499198-0	**Österreich** Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.890.34.91.14
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	**Portugal** Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ελλάδα BIANEΞ A.E., Τηλ: +30.210.8009111	**Suomi/Finland** Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	**Sverige** Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	**United Kingdom** Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1628 785 291
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11	

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

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

Die folgenden Informationen sind für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Der Impfstoff liegt gebrauchsfertig vor; es ist keine Verdünnung oder Rekonstitution erforderlich. Die empfohlene Impfdosis muss vollständig verabreicht werden. Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

Vor Gebrauch gut schütteln. Gründliches Schütteln unmittelbar vor der Anwendung ist erforderlich, um die Impfstoffsuspension homogen zu halten.

Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Das Produkt ist zu verwerfen, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind.

B. PACKUNGSBEILAGE
(FERTIGSPRITZE)

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

Gardasil, Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie bzw. Ihr Kind mit diesem Impfstoff geimpft werden.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie bzw. Ihr Kind erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Gardasil und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Gardasil beachten?
3. Wie wird Gardasil verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Gardasil aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Gardasil und wofür wird es angewendet?

Gardasil ist ein Impfstoff. Die Impfung mit Gardasil ist zum Schutz vor Erkrankungen bestimmt, die durch humane Papillomviren (HPV) der Typen 6, 11, 16 und 18 hervorgerufen werden.

Diese Erkrankungen sind Krebsvorstufen der weiblichen Geschlechtsorgane (Gebärmutterhals, äußere weibliche Geschlechtsteile und Scheide), Krebsvorstufen des Anus und Genitalwarzen bei Männern und Frauen, Gebärmutterhals- und Analkrebs. Die HPV-Typen 16 und 18 sind für etwa 70 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs, für 75 bis 80 % der Fälle von Analkrebs, für 70 % der durch HPV verursachten Krebsvorstufen der äußeren Geschlechtsteile und der Scheide und für 75 % der durch HPV verursachten Krebsvorstufen des Anus verantwortlich. Die HPV-Typen 6 und 11 sind für ca. 90 % aller Genitalwarzen verantwortlich.

Gardasil wird angewendet, um diese Erkrankungen zu verhindern. Dieser Impfstoff ist nicht zur Behandlung von HPV-bedingten Erkrankungen geeignet. Besteht zum Zeitpunkt der Impfung bereits eine Infektion oder Erkrankung, verursacht durch einen oder mehrere HPV-Typen, vor dem/denen der Impfstoff schützen soll, wirkt der Impfstoff gegen diesen/diese HPV-Typen nicht. Allerdings schützt Gardasil in solchen Fällen vor Infektionen und Erkrankungen, verursacht durch die HPV-Typen, mit denen man noch nicht infiziert ist und gegen die der Impfstoff gerichtet ist.

Gardasil kann die Erkrankungen, vor denen es schützt, nicht verursachen.

Gardasil löst die Bildung von typspezifischen Antikörpern (Abwehrstoffen) aus. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Gardasil bei Frauen im Alter von 16 bis 45 Jahren und bei Männern im Alter von 16 bis 26 Jahren Erkrankungen verhindert, die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 hervorgerufen werden. Der Impfstoff führt auch bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 15 Jahren zur Bildung von typspezifischen Antikörpern.

Gardasil sollte entsprechend den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von Gardasil beachten?

Gardasil darf nicht angewendet werden, wenn

- Sie bzw. Ihr Kind allergisch gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- Sie bzw. Ihr Kind nach einer früheren Gabe einer Dosis Gardasil eine allergische Reaktion hatten;
- Sie bzw. Ihr Kind an einer Erkrankung mit hohem Fieber leiden. Eine leichte Temperaturerhöhung oder eine Infektion der oberen Atemwege (zum Beispiel eine Erkältung) ist jedoch kein Grund, die Impfung zu verschieben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor der Impfung mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie bzw. Ihr Kind

- eine Blutgerinnungsstörung haben (eine Erkrankung, die dazu führt, dass Sie bzw. Ihr Kind stärker bluten als normalerweise), zum Beispiel Hämophilie (die sogenannte Bluterkrankheit);
- ein geschwächtes Immunsystem haben, zum Beispiel aufgrund einer angeborenen Störung, einer HIV-Infektion oder aufgrund von Arzneimitteln, die das Immunsystem beeinträchtigen.

Eine Ohnmacht, manchmal verbunden mit Stürzen, kann (besonders bei Jugendlichen) nach Injektion mit einer Nadel auftreten. Bitte informieren Sie deshalb Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie bei einer früheren Injektion schon einmal ohnmächtig geworden sind.

Wie alle Impfstoffe schützt Gardasil möglicherweise nicht alle Geimpften vollständig.

Gardasil schützt nicht gegen jeden Typ des humanen Papillomvirus. Daher sollten geeignete Maßnahmen zum Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten beibehalten werden.

Gardasil schützt nicht vor anderen Erkrankungen, die nicht durch humane Papillomviren ausgelöst werden.

Die Impfung ist kein Ersatz für Routineuntersuchungen zur Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung. Sie sollten weiterhin dem Rat Ihres Arztes folgen und Gebärmutterhalsabstriche/Pap-Tests zur Krebsfrüherkennung vornehmen lassen sowie seine Empfehlungen zu anderen vorbeugenden und schützenden Maßnahmen befolgen.

Weitere wichtige Informationen, die Sie bzw. Ihr Kind über Gardasil haben sollten

Derzeit ist nicht bekannt, wie lange die Schutzwirkung anhält. Langzeitstudien werden zurzeit durchgeführt, um herauszufinden, ob eine Auffrischimpfung erforderlich ist.

Anwendung von Gardasil zusammen mit anderen Arzneimitteln oder Impfstoffen

Gardasil kann zeitgleich mit einem Hepatitis-B-Impfstoff verabreicht werden oder mit einem Booster-Impfstoff gegen Diphtherie (d) und Tetanus (T), der entweder kombiniert ist mit Pertussis (azelluläre Komponenten [ap]) und/oder Poliomyelitis (inaktivierte Viren [IPV]) (Tdap-, Td-IPV-, Tdap-IPV-Impfstoffe). Es sollten jedoch unterschiedliche Injektionsstellen gewählt werden (andere Körperstellen, beispielsweise am anderen Arm oder Bein).

Die Wirkung von Gardasil kann möglicherweise eingeschränkt sein, wenn es zusammen mit Medikamenten gegeben wird, die das Immunsystem (das natürliche Abwehrsystem des Körpers) unterdrücken.

In klinischen Studien beeinträchtigten einzunehmende (z. B. die Pille) oder andere Verhütungsmittel die durch Gardasil erzielte Schutzwirkung nicht.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie bzw. Ihr Kind andere Arzneimittel anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben, auch wenn es sich um nicht

verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Gardasil kann Frauen verabreicht werden, die stillen oder stillen möchten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es ist nicht untersucht worden, ob die Verabreichung von Gardasil Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben kann.

3. Wie wird Gardasil verabreicht?

Gardasil wird von Ihrem Arzt als Injektion verabreicht. Gardasil ist für Jugendliche ab einem Alter von 9 Jahren und Erwachsene vorgesehen.

Im Alter von 9 bis einschließlich 13 Jahren
Gardasil kann nach einem 2-Dosen-Impfschema verabreicht werden.
- Erste Injektion: zu einem gewählten Zeitpunkt
- Zweite Injektion: 6 Monate nach der ersten Injektion

Wenn die zweite Dosis früher als 6 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wird, sollte immer eine dritte Dosis verabreicht werden.

Wahlweise kann Gardasil nach einem 3-Dosen-Impfschema verabreicht werden:
- Erste Injektion: zu einem gewählten Zeitpunkt
- Zweite Injektion: 2 Monate nach der ersten Injektion
- Dritte Injektion: 6 Monate nach der ersten Injektion

Die zweite Dosis sollte frühestens einen Monat nach der ersten Dosis und die dritte Dosis frühestens 3 Monate nach der zweiten Dosis verabreicht werden. Alle 3 Dosen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1 Jahr verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt nach weiteren Informationen.

Im Alter von 14 Jahren und älter
Gardasil sollte nach einem 3-Dosen-Impfschema verabreicht werden:
- Erste Injektion: zu einem gewählten Zeitpunkt
- Zweite Injektion: 2 Monate nach der ersten Injektion
- Dritte Injektion: 6 Monate nach der ersten Injektion

Die zweite Dosis sollte frühestens einen Monat nach der ersten Dosis und die dritte Dosis frühestens 3 Monate nach der zweiten Dosis verabreicht werden. Alle 3 Dosen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1 Jahr verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt nach weiteren Informationen.

Es wird empfohlen, dass Personen, die Gardasil als erste Dosis erhalten haben, das Impfschema mit Gardasil abschließen.

Gardasil wird als Injektion durch die Haut in den Muskel (vorzugsweise in den Muskel des Oberarms oder des Oberschenkels) verabreicht.

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Lösungen in derselben Spritze gemischt werden.

Wenn Sie eine Dosis Gardasil vergessen haben:

Wenn Sie eine vorgesehene Injektion nicht erhalten haben, entscheidet der Arzt, wann er diese verabreichen wird.
Es ist wichtig, dass Sie den Anweisungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals hinsichtlich der Termine für die weiteren Impfdosen folgen. Wenn Sie einen Termin vergessen haben

oder zum vereinbarten Termin nicht kommen können, fragen Sie Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie als erste Dosis Gardasil erhalten haben, sollte zur Vervollständigung des Impfschemas Gardasil und kein anderer HPV-Impfstoff eingesetzt werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Impfstoffe und Arzneimittel kann Gardasil Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können nach Anwendung von Gardasil beobachtet werden:

Sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Geimpften) traten folgende Nebenwirkungen an der Einstichstelle auf: Schmerz, Schwellung und Rötung. Es wurden auch Kopfschmerzen beobachtet.

Häufig (bei mehr als 1 von 100 Geimpften) traten folgende Nebenwirkungen an der Einstichstelle auf: Bluterguss, Juckreiz, Schmerzen in der betroffenen Gliedmaße. Fieber und Übelkeit wurden auch berichtet.

Selten (bei weniger als 1 von 1.000 Geimpften): Nesselsucht (Urtikaria)

Sehr selten (bei weniger als 1 von 10.000 Geimpften) wurde über Atembeschwerden (Bronchospasmus) berichtet.

Wenn Gardasil gleichzeitig mit einem kombinierten Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis(azellulär, aus Komponenten)- und Poliomyelitis(inaktiviert)-Booster-Impfstoff verabreicht wurde, wurde öfter über Schwellungen an der Injektionsstelle und Kopfschmerzen berichtet.

Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden:

Über Ohnmachtsanfälle, manchmal begleitet von Versteifung oder Zuckungen, wurde berichtet. Obwohl Ohnmachtsanfälle nur gelegentlich vorkommen, sollten geimpfte Personen über einen Zeitraum von 15 Minuten nach Verabreichung des HPV-Impfstoffs beobachtet werden.

Allergische Reaktionen wie Atembeschwerden, pfeifendes Atemgeräusch (Bronchospasmus), Nesselsucht und Ausschlag wurden berichtet. Einige dieser Reaktionen waren stark ausgeprägt.

Wie bei anderen Impfstoffen auch wurden bei breiter Anwendung folgende Nebenwirkungen berichtet: geschwollene Lymphdrüsen (Halsbereich, Achselhöhle oder Leiste), Muskelschwäche, Missempfindungen, Kribbeln in Armen, Beinen und Oberkörper oder Verwirrtheit (Guillain-Barré-Syndrom, akute disseminierte Enzephalomyelitis), Schwindel, Erbrechen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, ungewohnte Müdigkeit oder Schwäche, Schüttelfrost, allgemeines Unwohlsein, schnelleres Auftreten von Blutungen oder Blutergüssen als normalerweise und Infektion der Haut an der Injektionsstelle.

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 können.

5. Wie ist Gardasil aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen diesen Impfstoff nach dem auf dem Etikett der Fertigspritze und auf dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verwendbar 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.
Die Spritze in der Faltschachtel 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 Gardasil enthält
Die Wirkstoffe sind: hochgereinigtes, nicht infektiöses Protein der Typen 6, 11, 16 und 18 des humanen Papillomvirus.

1 Dosis (0,5 ml) enthält ca.:

Humanes Papillomvirus[1]-Typ 6	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 11	L1-Protein[2,3]	40 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 16	L1-Protein[2,3]	40 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 18	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm

[1] Humanes Papillomvirus = HPV
[2] L1-Protein in Form von virusähnlichen Partikeln, hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 [Stamm 1895]) mittels rekombinanter DNA-Technologie
[3] adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans (0,225 Milligramm Al)

Die sonstigen Bestandteile der Impfstoffsuspension sind:

Natriumchlorid, L-Histidin, Polysorbat 80, Natriumborat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Gardasil aussieht und Inhalt der Packung

1 Dosis Gardasil enthält 0,5 ml Injektionssuspension.

Vor dem Schütteln kann Gardasil möglicherweise als klare Flüssigkeit mit einem weißen Niederschlag vorliegen. Nach gründlichem Schütteln ist Gardasil eine weiße, trübe Flüssigkeit.

Gardasil ist erhältlich in Fertigspritzen in Packungsgrößen zu 1x1, 10x1 oder 20x1 Dosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer
Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankreich

Hersteller
Merck Sharp and Dohme B.V.
Waarderweg, 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

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

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	**Luxembourg/Luxemburg** Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
България, Česká republika, Eesti, France, Hrvatska, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	**Nederland** Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Danmark Sanofi Pasteur Denmark filial af SPMSD AB, Tlf: +45 23 32 69 29	**Norge** Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47. 67.50.50.20
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49 30 499198-0	**Österreich** Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.890.34.91.14
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	**Portugal** Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ελλάδα BIANEΞ A.E., Τηλ: +30.210.8009111	**Suomi/Finland** Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	**Sverige** Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	**United Kingdom** Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1628 785 291
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11	

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

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

Die folgenden Informationen sind für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

- Gardasil liegt gebrauchsfertig in einer Fertigspritze vor. Die Verabreichung erfolgt intramuskulär (i.m.), vorzugsweise im Bereich des Musculus deltoideus des Oberarms.
- Wenn der Packung 2 Kanülen unterschiedlicher Länge beiliegen, wählen Sie - unter Berücksichtigung von Größe und Gewicht der zu impfenden Person - die für eine i.m. Anwendung geeignete Kanüle aus.
- Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Das Produkt ist zu verwerfen, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind. Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

Vor Gebrauch gut schütteln. Setzen Sie die Kanüle auf und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie fest auf der Spritze sitzt. Injizieren Sie die gesamte Dosis entsprechend der üblichen Injektionstechnik.