1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GARDASIL® 9 Injektionssuspension
GARDASIL® 9 Injektionssuspension in einem Mehrdosenbehältnis
GARDASIL® 9 Injektionssuspension in einer Fertigspritze

9-valenter Humaner Papillomvirus-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält ca.:

Humanes Papillomvirus[1]-Typ 6	L1-Protein[2,3]	30 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 11	L1-Protein[2,3]	40 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 16	L1-Protein[2,3]	60 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 18	L1-Protein[2,3]	40 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 31	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 33	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 45	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 52	L1-Protein[2,3]	20 Mikrogramm
Humanes Papillomvirus[1]-Typ 58	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 (0,5 Milligramm Al)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,05 mg Polysorbat 80 pro 0,5-ml-Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension (Injektion)

Klare Flüssigkeit mit weißem Niederschlag

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

GARDASIL 9 ist zur aktiven Immunisierung von Personen ab einem Alter von 9 Jahren gegen folgende HPV-Erkrankungen indiziert:

- Vorstufen maligner Läsionen und Karzinome, die die Zervix, Vulva, Vagina und den Anus betreffen und die durch die Impfstoff-HPV-Typen verursacht werden.
- Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*), die durch spezifische HPV-Typen verursacht werden.

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

GARDASIL 9 sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Personen im Alter von 9 bis einschließlich 14 Jahren zum Zeitpunkt der ersten Injektion
GARDASIL 9 kann nach einem 2-Dosen-Impfschema (0, 6 – 12 Monate) verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1). Die zweite Dosis sollte zwischen 5 und 13 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden. Wenn die zweite Impfdosis früher als 5 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wird, sollte immer eine dritte Dosis verabreicht werden.

GARDASIL 9 kann nach einem 3-Dosen-Impfschema (0, 2, 6 Monate) verabreicht werden. Die zweite Dosis sollte frühestens einen Monat nach der ersten und die dritte frühestens drei Monate nach der zweiten Dosis verabreicht werden. Alle drei Dosen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1 Jahr verabreicht werden.

Personen im Alter von 15 Jahren oder älter zum Zeitpunkt der ersten Injektion
GARDASIL 9 sollte nach einem 3-Dosen-Impfschema (0, 2, 6 Monate) verabreicht werden.

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

GARDASIL 9 sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen angewendet werden.

Bei Personen, die bereits eine Dosis GARDASIL 9 erhalten haben, wird empfohlen, das Impfschema auch mit GARDASIL 9 abzuschließen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Studien über die Gabe unterschiedlicher HPV-Impfstoffe (Austauschbarkeit) innerhalb einer Impfserie wurden mit GARDASIL 9 nicht durchgeführt.

Personen, die bereits mit einem 3-Dosen-Schema eines tetravalenten (4v)-HPV-Typ-6-, -11-, -16- und -18-Impfstoffs geimpft wurden (GARDASIL), im Weiteren 4v-HPV-Impfstoff genannt, können mit 3 Dosen GARDASIL 9 geimpft werden (siehe Abschnitt 5.1). Der 4v-HPV-Impfstoff war in einigen Ländern unter dem Namen Silgard bekannt.

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

Art der Anwendung

Der Impfstoff ist intramuskulär zu verabreichen, vorzugsweise in den Deltoideusbereich des Oberarms oder in den oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels.

GARDASIL 9 darf nicht intravasal, subkutan oder intradermal verabreicht werden. Der Impfstoff darf nicht mit anderen Impfstoffen und Lösungen in derselben Spritze gemischt werden.

Für Hinweise zur Handhabung des Impfstoffs vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Personen mit Überempfindlichkeit nach früherer Verabreichung von GARDASIL 9 oder GARDASIL/Silgard sollten kein GARDASIL 9 erhalten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

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

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall seltener anaphylaktischer Reaktionen nach Gabe des Impfstoffs geeignete Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten 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.

Die Impfung 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.

Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit GARDASIL 9 möglicherweise nicht alle geimpften Personen.

Der Impfstoff schützt nur vor Erkrankungen, die durch die HPV-Typen verursacht werden, gegen die der Impfstoff gerichtet ist (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten geeignete Maßnahmen zum Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten beibehalten werden.

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

GARDASIL 9 schützt nicht vor Läsionen, die durch HPV-Typen verursacht werden, gegen die der Impfstoff gerichtet ist, wenn die zu impfende Person zum Zeitpunkt der Impfung bereits mit diesem HPV-Typ infiziert ist.

Die Impfung ist kein Ersatz für Routineuntersuchungen zur Zervixkarzinom-Früherkennung. Da kein Impfstoff zu 100 % wirksam ist und GARDASIL 9 nicht vor jedem HPV-Typ oder zum Zeitpunkt der Impfung bereits bestehenden HPV-Infektionen schützt, bleiben die Routineuntersuchungen zur Zervixkarzinom-Früherkennung von entscheidender Wichtigkeit und sollten entsprechend den lokalen Empfehlungen unverändert durchgeführt werden.

Zur Anwendung von GARDASIL 9 bei Personen mit eingeschränkter Immunantwort liegen keine Daten vor. Untersucht wurden die Sicherheit und Immunogenität eines 4v-HPV-Impfstoffs bei Personen im Alter von 7 bis 12 Jahren, die nachweislich mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 5.1) infiziert waren.

Personen, deren Immunantwort entweder aufgrund einer Therapie mit stark wirksamen Immunsuppressiva, eines genetischen Defekts, einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) 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 intramuskulärer 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 die Austauschbarkeit von GARDASIL 9 mit bivalenten oder tetravalenten HPV-Impfstoffen stützen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Natrium

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

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 0,05 mg Polysorbat 80 pro 0,5-ml-Dosis an Injektionssuspension.
Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit und die Immunogenität bei Personen, die innerhalb von 3 Monaten vor der Impfung Immunglobuline oder Blutprodukte erhalten haben, wurden nicht in klinischen Studien untersucht.

Zeitgleiche Gabe mit anderen Impfstoffen

GARDASIL 9 kann zeitgleich verabreicht werden mit einem Auffrischimpfstoff gegen Diphtherie (d) und Tetanus (T), der entweder mit Pertussis (azellulär, aus Komponenten) (ap) und/oder Poliomyelitis (inaktiviert) (IPV) kombiniert ist (Tdap-, Td-IPV-, Tdap-IPV-Impfstoffe), ohne dass die Antikörperantwort auf die Impfstoffkomponenten signifikant beeinträchtigt wird. Diese Angaben basieren auf Ergebnissen einer klinischen Studie, in der ein kombinierter Tdap-IPV-Impfstoff zeitgleich mit der 1. Dosis GARDASIL 9 verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Gabe mit hormonellen Kontrazeptiva

60,2 % der mit GARDASIL 9 geimpften Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren verwendeten während der Impfperiode im Rahmen der klinischen Studien hormonelle Kontrazeptiva. Die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva beeinflusste die typspezifische Immunantwort auf GARDASIL 9 offenbar nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten nach Markteinführung zu schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von GARDASIL 9 hin, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Schwangerschaftsregister für GARDASIL 9 beobachtete prospektiv über 6 Jahre 180 Frauen, bei denen es 69 Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang gab. Fehlgeburten und schwere Geburtsfehler traten mit einer Häufigkeit von 4,3 % bei den Schwangerschaften (3/69) bzw. 4,5 % bei den lebend geborenen Kindern (3/67) auf. Diese Häufigkeiten entsprachen den geschätzten Hintergrundhäufigkeiten. Diese Daten stützen ähnliche Ergebnisse aus einem über 5 Jahre für den qHPV-Impfstoff geführten Schwangerschaftsregister, das 1 640 Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang einschloss.

Die vorliegenden Daten werden jedoch als nicht ausreichend betrachtet, um die Anwendung von GARDASIL 9 während der Schwangerschaft zu empfehlen. Die Impfung sollte erst nach Ende der Schwangerschaft durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Stillzeit

GARDASIL 9 kann während der Stillzeit angewendet werden.

Während der Impfphase der klinischen Studien zu GARDASIL 9 bei Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren gab es insgesamt 92 stillende Frauen. In diesen Studien war die Immunogenität des Impfstoffs bei stillenden Frauen mit der Immunogenität des Impfstoffs bei nicht stillenden Frauen vergleichbar. Darüber hinaus war das Sicherheitsprofil bei stillenden Frauen mit dem Profil sämtlicher Frauen, die an Studien zur Verträglichkeit teilgenommen haben, vergleichbar. Bei Säuglingen, die während der Impfperiode gestillt wurden, wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Impfung beschrieben.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von GARDASIL 9 auf die Fertilität aus Studien am Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

GARDASIL 9 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings können einige der in Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen" genannten Wirkungen möglicherweise die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

In 7 klinischen Studien erhielten die Probanden bei Studieneinschluss und etwa 2 und 6 Monate später GARDASIL 9. Die Verträglichkeit wurde über einen Zeitraum von jeweils 14 Tagen nach jeder Dosis GARDASIL 9 aktiv abgefragt und in Probanden-Tagebüchern dokumentiert. Insgesamt erhielten 15 776 Probanden GARDASIL 9 (10 495 Personen im Alter von 16 bis 26 Jahren und 5 281 Jugendliche im Alter von 9 bis 15 Jahren bei Studieneinschluss). Nur wenige Probanden (0,1 %) brachen die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab.

In einer dieser klinischen Studien, in die 1 053 gesunde Jugendliche im Alter von 11 bis 15 Jahren eingeschlossen wurden, wurde gezeigt, dass bei zeitgleicher Verabreichung der ersten Dosis GARDASIL 9 zusammen mit einem kombinierten Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis(azellulär, aus Komponenten)- und Poliomyelitis(inaktiviert)-Auffrischimpfstoff häufiger über Reaktionen an der Injektionsstelle (Schwellung und Erythem), Kopfschmerz und Fieber berichtet wurde. Die beobachteten Unterschiede lagen bei < 10 %, und bei der Mehrheit der Probanden wurde die Intensität der unerwünschten Ereignisse als leicht bis mittelschwer berichtet (siehe Abschnitt 4.5).

In einer klinischen Studie mit 640 Probanden im Alter von 27 bis 45 Jahren und 570 Probanden im Alter von 16 bis 26 Jahren, die GARDASIL 9 erhielten, war das Sicherheitsprofil von GARDASIL 9 zwischen den beiden Altersgruppen vergleichbar.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach Verabreichung von GARDASIL 9 beobachtet wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle (innerhalb von 5 Tagen nach der Impfung bei 84,8 % der geimpften Personen) und Kopfschmerz (bei 13,2 % der geimpften Personen innerhalb von 15 Tagen nach der Impfung). Diese Nebenwirkungen waren in der Regel leicht oder mittelschwer ausgeprägt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach der folgenden Konvention nach Häufigkeit kategorisiert:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Klinische Studien

Tabelle 1 stellt die Nebenwirkungen dar, die zumindest in einen potenziellen Zusammenhang mit der Impfung gebracht, und bei Personen, die GARDASIL 9 in 7 klinischen Studien (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 und 009, N = 15 776 Personen) erhalten hatten, mit einer Häufigkeit von mindestens 1,0 % beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.1 bezüglich Beschreibung der klinischen Studien).

Daten nach Markteinführung

Tabelle 1 enthält ebenfalls Nebenwirkungen, die nach Markteinführung von GARDASIL 9 weltweit spontan gemeldet wurden. Deren Häufigkeit wurde basierend auf relevanten klinischen Studien abgeschätzt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien nach Anwendung von GARDASIL 9 und Nebenwirkungen aus Daten nach Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie*
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit*
	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen*
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Synkope, manchmal begleitet von tonisch-klonischen Bewegungen*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
	Gelegentlich	Erbrechen*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Urtikaria*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie*, Myalgie*

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	An der Injektionsstelle: Schmerzen, Schwellung, Erythem
	Häufig	Fieber, Abgeschlagenheit, an der Injektionsstelle: Pruritus, Einblutung
	Gelegentlich	Asthenie*, Schüttelfrost*, Unwohlsein*, Knötchen an der Injektionsstelle*

* Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung von GARDASIL 9 berichtet wurde. Die Häufigkeit wurde basierend auf relevanten klinischen Studien abgeschätzt. Für Ereignisse, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, wird die Häufigkeit mit „Nicht bekannt" angegeben.

4v-HPV-Impfstoff

Tabelle 2 enthält Nebenwirkungen, die im Rahmen der Anwendung nach der Zulassung des 4v-HPV-Impfstoffs spontan gemeldet wurden. Die Daten zur Sicherheit des 4v-HPV-Impfstoffs nach Markteinführung sind für GARDASIL 9 relevant, da beide Impfstoffe L1-HPV-Proteine von 4 gleichen HPV-Typen enthalten.

Da diese Ereignisse auf freiwilliger Basis von einer Population ungewisser Größe gemeldet wurden, ist es nicht möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder für alle Ereignisse einen kausalen Zusammenhang mit der Impfstoffexposition herzustellen.

Tabelle 2: Nebenwirkungen, über die nach Markteinführung des 4v-HPV-Impfstoffs berichtet wurde

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt	Zellulitis an der Injektionsstelle
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktoide Reaktionen, Bronchospasmus
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Akute disseminierte Enzephalomyelitis, Guillain-Barré-Syndrom

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel.: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Papillomvirus-Impfstoffe, ATC-Code: J07BM03

Wirkmechanismus

GARDASIL 9 ist ein adjuvantierter, nicht infektiöser, rekombinanter, 9-valenter Impfstoff. Er ist aus hochgereinigten virusähnlichen Partikeln (VLPs[1]) des Hauptkapsidproteins L1 der gleichen vier HPV-Typen (6, 11, 16, 18) wie der 4v-HPV-Impfstoff hergestellt sowie 5 zusätzlichen HPV-Typen (31, 33, 45, 52, 58). Es wird das gleiche amorphe Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans wie beim 4v-HPV-Impfstoff verwendet. Die VLPs sind nicht in der Lage, Zellen zu infizieren, sich zu vermehren oder Erkrankungen hervorzurufen. Die Wirksamkeit von L1-VLP-Impfstoffen beruht vermutlich auf der Ausbildung einer humoralen Immunantwort. Die Genotypen für die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 werden als Impfstoff-HPV-Typen bezeichnet.

Basierend auf epidemiologischen Studien nimmt man an, dass GARDASIL 9 vor den HPV-Typen schützt, die verantwortlich sind für etwa: 90 % der Zervixkarzinome, mehr als 95 % der Adenocarcinomata in situ (AIS), 75 bis 85 % der hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN[2] 2/3), 85 bis 90 % der mit HPV assoziierten Vulvakarzinome, 90 bis 95 % der mit HPV assoziierten hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vulva (VIN[3] 2/3), 80 bis 85 % der mit HPV assoziierten Vaginalkarzinome, 75 bis 85 % der mit HPV assoziierten hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vagina (VaIN[4] 2/3), 90 bis 95 % der mit HPV assoziierten Analkarzinome, 85 bis 90 % der hochgradigen intraepithelialen Neoplasien des Anus (AIN[5] 2/3) und 90 % der Genitalwarzen.

(1) VLPs: virus-like particles
(2) CIN: cervical intraepithelial neoplasia
(3) VIN: vulvar intraepithelial neoplasia
(4) VaIN: vaginal intraepithelial neoplasia
(5) AIN: anal intraepithelial neoplasia

Die Indikation von GARDASIL 9 beruht auf:

- dem Nachweis der Wirksamkeit des 4v-HPV-Impfstoffs bei der Vorbeugung HPV-Typ-6-, -11-, -16- und -18-assoziierter persistierender Infektionen und Erkrankungen bei Frauen im Alter von 16 bis 45 Jahren und Männern im Alter von 16 bis 26 Jahren.
- dem Nachweis der nicht unterlegenen Immunogenität von GARDASIL 9 gegenüber dem 4v-HPV-Impfstoff bezüglich der Impfstoff-HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 bei Mädchen im Alter von 9 bis 15 Jahren sowie Frauen und Männern im Alter von 16 bis 26 Jahren. Daraus kann gefolgert werden, dass die Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen HPV-Typ-6-, -11-, -16- oder -18-assoziierte persistierende Infektionen und Erkrankungen mit der Wirksamkeit des 4v-HPV-Impfstoffs vergleichbar ist;
- dem Nachweis der Wirksamkeit gegen HPV-Typ-31-, -33-, -45-, -52- und -58-assoziierte persistierende Infektionen und Erkrankungen bei Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren und
- dem Nachweis der nicht unterlegenen Immunogenität gegen die GARDASIL 9 Impfstoff-HPV-Typen bei Jungen und Mädchen im Alter von 9 bis 15 Jahren, bei Männern im Alter von 16 bis 26 Jahren und bei Frauen im Alter von 27 bis 45 Jahren im Vergleich zu Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren.

Klinische Studien für GARDASIL 9

Die Wirksamkeit und/oder Immunogenität von GARDASIL 9 wurde in zehn klinischen Studien bewertet. Klinische Studien zur Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen Placebo waren ethisch nicht vertretbar, da die HPV-Impfung in vielen Ländern zum Schutz vor HPV-Infektionen und -Erkrankungen bereits empfohlen und eingeführt ist.

Daher wurde in der klinischen Zulassungsstudie (Studie 001) die Wirksamkeit von GARDASIL 9 im Vergleich zum 4v-HPV-Impfstoff als Vergleichspräparat beurteilt.

Die Wirksamkeit gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 wurde primär mit einer Bridgingstudie bewertet, mit der eine vergleichbare Immunogenität (gemessen anhand der geometrischen Mittelwerte der Titer [GMTs]) von GARDASIL 9 im Vergleich zum 4v-HPV-Impfstoff nachgewiesen wurde (Studie 001, GDS01C/Studie 009 und GDS07C/Studie 020).

In der Zulassungsstudie 001 wurde die Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58 mit der Wirksamkeit des 4v-HPV-Impfstoffs bei Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren verglichen (N = 14 204: 7 099 erhielten GARDASIL 9; 7 105 erhielten den 4v-HPV-Impfstoff).

In Studie 002 wurde die Immunogenität von GARDASIL 9 bei Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 15 Jahren und bei Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren beurteilt (N = 3 066: 1 932 Mädchen, 666 Jungen und 468 Frauen erhielten GARDASIL 9).

In Studie 003 wurde die Immunogenität von GARDASIL 9 bei Männern im Alter von 16 bis 26 Jahren und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren beurteilt (N = 2 515; 1 103 heterosexuelle Männer [HM], 313 Männer, die Sex mit Männern haben [MSM] und 1 099 Frauen erhielten GARDASIL 9).

In Studie 004 wurde die Immunogenität von GARDASIL 9 bei Frauen im Alter von 16 bis 45 Jahren beurteilt (N = 1 210: 640 Frauen im Alter von 27 bis 45 Jahren und 570 Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren).

In den Studien 005 und 007 wurde die zeitgleiche Gabe von GARDASIL 9 mit Impfstoffen beurteilt, die üblicherweise bei Mädchen und Jungen im Alter von 11 bis 15 Jahren empfohlen sind (N = 2 295).

In Studie 006 wurde die Verabreichung von GARDASIL 9 an Mädchen und Frauen im Alter von 12 bis 26 Jahren beurteilt, die zuvor mit dem 4v-HPV-Impfstoff geimpft worden waren (N = 921: 615 erhielten GARDASIL 9 und 306 erhielten Placebo).

In GDS01C/Studie 009 wurde die Immunogenität von GARDASIL 9 bei Mädchen im Alter von 9 bis 15 Jahren beurteilt (N = 600: 300 erhielten GARDASIL 9 und 300 erhielten den 4v-HPV-Impfstoff).

In GDS07C/Studie 020 wurde die Immunogenität von GARDASIL 9 bei Männern im Alter von 16 bis 26 Jahren beurteilt (N = 500: 249 erhielten GARDASIL 9 und 251 erhielten den 4v-HPV-Impfstoff).

In Studie 010 wurde die Immunogenität von 2 Dosen GARDASIL 9 bei Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren und 3 Dosen GARDASIL 9 bei Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren beurteilt (N = 1 518: 753 Mädchen, 451 Jungen und 314 Frauen).

Studien zur Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18

Wirksamkeit des 4v-HPV-Impfstoffs gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18

Die (Langzeit-)Wirksamkeit des 4v-HPV-Impfstoffs wurde in klinischen Studien in der PPE(Per Protocol Efficacy)-Gruppe gezeigt. Dabei wurden HPV-6-, -11-, -16- und -18-assoziierte Erkrankungen als Endpunkte untersucht. Die PPE-Gruppe umfasste Probanden, die alle 3 Impfungen mit dem 4v-HPV-Impfstoff ohne wesentliche Verletzung des Prüfplans innerhalb eines Jahres nach Einschluss in die Basisstudie erhalten hatten, vor der 1. Impfdosis seronegativ für die relevanten HPV-Typen waren (Typ 6, 11, 16 und 18) und bei Probanden, die bei Studieneinschluss 16 Jahre oder älter waren, vor der 1. Impfdosis bis 1 Monat nach der 3. Impfdosis (definiert als Besuch in Monat 7) PCR-negativ für die relevanten HPV-Typen waren.

Bei 16- bis 26-jährigen Frauen (n = 20 541) betrug die Wirksamkeit gegen HPV-Typ-16- und -18-assoziierte CIN 2/3, AIS oder Zervixkarzinome 98,2 % (95 % KI: 93,5; 99,8), basierend auf einer Beobachtungsdauer von bis zu 4 Jahren (Median 3,6 Jahre); die Wirksamkeit gegen HPV-6-, -11-, -16- oder -18-assoziierte Erkrankungen betrug 96,0 % (95 % KI: 92,3; 98,2) für CIN oder AIS, 100 % (95 % KI: 67,2; 100) für VIN 2/3, 100 % (95 % KI: 55,4; 100) für VaIN 2/3 und 99,0 % (95 % KI: 96,2; 99,9) für Genitalwarzen.

Bei 24- bis 45-jährigen Frauen (n = 3 817) betrug die Wirksamkeit gegen HPV-6-, -11-, -16- und -18-assoziierte persistierende Infektionen, Genitalwarzen, vulvären und vaginalen Läsionen sowie CIN jeglichen Schweregrades, AIS und Zervixkarzinomen 88,7 % (95 % KI: 78,1; 94,8).

Bei 16- bis 26-jährigen Männern (n = 4 055) betrug die Wirksamkeit gegen HPV-6-, -11-, -16- oder -18-assoziierte Erkrankungen 74,9 % (95 % KI: 8,8; 95,4) für AIN 2/3 (mediane Beobachtungsdauer: 2,15 Jahre), 100,0 % (95 % KI: −52,1; 100) für penile/perineale/perianale intraepitheliale Neoplasien (PIN[6]) 1/2/3 und 89,3 % (95 % KI: 65,3; 97,9) für Genitalwarzen (mediane Beobachtungsdauer: 4 Jahre).

In der Langzeit-Beobachtung der Registerstudie für die 16- bis 23-jährigen Frauen (n = 2 121) wurden über einen Zeitraum von etwa 14 Jahren keine Fälle von hochgradiger CIN beobachtet. In dieser Studie wurde ein anhaltender Schutz für etwa 12 Jahre statistisch nachgewiesen.

In den Langzeit-Beobachtungen der klinischen Studien wurden keine Fälle hochgradiger intraepithelialer Neoplasien und keine Fälle von Genitalwarzen beobachtet:

- bis 10,7 Jahre bei Mädchen (n = 369) und 10,6 Jahre bei Jungen (n = 326), die zum Zeitpunkt der Impfung 9 bis 15 Jahre alt waren (mediane Beobachtungsdauer: 10,0 Jahre bzw. 9,9 Jahre);
- bis 11,5 Jahre bei Männern (n = 917), die zum Zeitpunkt der Impfung 16 bis 26 Jahre alt waren (mediane Beobachtungsdauer: 9,5 Jahre); und bis 10,1 Jahre bei Frauen (n = 685), die zum Zeitpunkt der Impfung 24 bis 45 Jahre alt waren (mediane Beobachtungsdauer: 8,7 Jahre).

Vergleich von Immunogenitätsdaten des 4v-HPV-Impfstoffs mit GARDASIL 9 für die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18.

Der Vergleich von GARDASIL 9 mit dem 4v-HPV-Impfstoff im Hinblick auf die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 wurde an einer Gruppe von 16- bis 26-jährigen Frauen aus Studie 001, 9- bis 15-jährigen Mädchen aus GDS01C/Studie 009 und 16- bis 26-jährigen Männern aus GDS07C/Studie 020 durchgeführt.

In Monat 7 wurde eine statistische Auswertung über die Nichtunterlegenheit durchgeführt. Dafür wurden die GMTs von anti-HPV-6-, anti-HPV-11-, anti-HPV-16- und anti-HPV-18-Antikörpern mittels cLIA bei Probanden, die GARDASIL 9 erhielten, und Probanden, die GARDASIL erhielten, verglichen. Die anhand der GMT gemessene Immunantwort auf GARDASIL 9 war gegenüber der Immunantwort auf GARDASIL nicht unterlegen (Tabelle 3). In klinischen Studien waren in Monat 7 98,2 % bis 100 % der mit GARDASIL 9 geimpften Probanden in allen untersuchten Gruppen seropositiv für Antikörper gegen alle 9 Impfstoff-Typen. In Studie 001 waren die GMTs für die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 über mindestens 3,5 Jahre zwischen Probanden, die den 4v-HPV-Impfstoff oder GARDASIL 9 erhielten, vergleichbar.

Tabelle 3: Vergleich der Immunantwort (bestimmt mittels cLIA) zwischen GARDASIL 9 und 4v-HPV auf die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 in der PPI(Per Protocol Immunogenität)*-Gruppe der 9- bis 15-jährigen Mädchen und 16- bis 26-jährigen Frauen und Männern

Population	GARDASIL 9		4v-HPV-Impfstoff		GARDASIL 9/ 4v-HPV-Impfstoff	
	N (n)	GMT (95 % KI) mMU§/ml	N (n)	GMT (95 % KI) mMU§/ml	GMT Ratio	(95 % KI)#
Anti-HPV 6						
9- bis 15-jährige Mädchen	300 (273)	1 679,4 (1 518,9; 1 856,9)	300 (261)	1 565,9 (1 412,2; 1 736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
16- bis 26-jährige Frauen	6 792 (3 993)	893,1 (871,7; 915,1)	6 795 (3 975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06)¶
16- bis 26-jährige Männer	249 (228)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45)¶
Anti-HPV 11						
9- bis 15-jährige Mädchen	300 (273)	1 315,6 (1 183,8; 1 462,0)	300 (261)	1 417,3 (1 274,2; 1 576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
16- bis 26-jährige Frauen	6 792 (3 995)	666,3 (649,6; 683,4)	6 795 (3 982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83)¶
16- bis 26-jährige Männer	249 (228)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04)¶
Anti-HPV 16						
9- bis 15-jährige Mädchen	300 (276)	6 739,5 (6 134,5; 7 404,1)	300 (270)	6 887,4 (6 220,8; 7 625,5)	0,97	(0,85; 1,11)¶
16- bis 26-jährige Frauen	6 792 (4 032)	3 131,1 (3 057,1; 3 206,9)	6 795 (4 062)	3 156,6 (3 082,3; 3 232,7)	0,99	(0,96; 1,03)¶

(6) PIN: penile intraepithelial neoplasia

Population	GARDASIL 9		4v-HPV-Impfstoff		GARDASIL 9/ 4v-HPV-Impfstoff	
	N (n)	GMT (95 % KI) mMU§/ml	N (n)	GMT (95 % KI) mMU§/ml	GMT Ratio	(95 % KI)#
16- bis 26-jährige Männer	249 (234)	3 924,1 (3 513,8; 4 382,3)	251 (237)	3 787,9 (3 378,4; 4 247,0)	1,04	(0,89; 1,21)¶
Anti-HPV 18						
9- bis 15-jährige Mädchen	300 (276)	1 956,6 (1 737,3; 2 203,7)	300 (269)	1 795,6 (1 567,2; 2 057,3)	1,08	(0,91; 1,29)¶
16- bis 26-jährige Frauen	6 792 (4 539)	804,6 (782,7; 827,1)	6 795 (4 541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23)¶
16- bis 26-jährige Männer	249 (234)	884,3 (766,4; 1 020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37)¶

*Die PPI-Gruppe setzte sich aus Probanden zusammen, die alle 3 Impfungen in vordefinierten zeitlichen Abständen (in Tagen) erhalten hatten, keine größeren Prüfplanverletzungen hatten, vordefinierten Kriterien für den Zeitraum zwischen Monat 6 und 7 entsprochen haben, vor der 1. Dosis seronegativ für den/die relevanten HPV-Typ(en) waren (Typ 6, 11, 16 und 18) und, im Fall der 16- bis 26-jährigen Frauen, vor der 1. Dosis bis einen Monat nach Verabreichung der 3. Dosis (Monat 7) PCR-negativ für den/die relevanten HPV-Typ(en) waren.

§mMU = milli-Merck Units

¶p-Wert < 0,001

#Demonstration der Nichtunterlegenheit erforderte, dass die untere Grenze des 95 % KI des GMT-Verhältnisses größer als 0,67 ist.

KI = Konfidenzintervall

GMT = Geometrischer Mittelwert des Titers

cLIA = competitive Luminex Immunoassay (auf Luminex basierender, kompetitiver Immunoassay)

N = Anzahl der in die betreffende Gruppe randomisierten Probanden, die zumindest eine Injektion erhalten haben

n = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingeschlossen wurden

Studien zum Nachweis der Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58

Die Wirksamkeit von GARDASIL 9 bei 16- bis 26-jährigen Frauen wurde in einer wirkstoffkontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studie (Studie 001) bewertet, an der insgesamt 14 204 Frauen teilnahmen (GARDASIL 9 = 7 099, 4v-HPV-Impfstoff = 7 105). Die Probanden wurden bis 67 Monate nach Verabreichung der 3. Dosis untersucht, die mittlere Dauer nach Verabreichung der 3. Dosis betrug 43 Monate.

GARDASIL 9 war wirksam in der Prävention von HPV-31-, -33-, -45-, -52- und -58-assoziierten persistierenden Infektionen und Erkrankungen (Tabelle 4). GARDASIL 9 reduzierte auch die Inzidenz von HPV-31-, -33-, -45-, -52- und -58-assoziierten Auffälligkeiten im Pap-Test, Maßnahmen im Zervix- und äußeren Genitalbereich (z. B. Biopsien) und operativen therapeutischen Maßnahmen an der Zervix (Tabelle 4).

Tabelle 4: Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58 in der PPE‡-Gruppe der 16- bis 26-jährigen Frauen

Krankheitsendpunkt	GARDASIL 9 N = 7 099		4v-HPV-Impfstoff N = 7 105		% Wirksamkeit** (95 % KI)
	n	Anzahl der Fälle*	n	Anzahl der Fälle*	
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assoziierte CIN 2/3, AIS, Zervixkarzinom, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvakarzinom und Vaginalkarzinom[a]	6 016	1	6 017	38	97,4 (85,0; 99,9)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assoziierte CIN 2/3 oder AIS[a]	5 949	1	5 943	35	97,1 (83,5; 99,9)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assoziierte CIN 2	5 949	1	5 943	32	96,9 (81,5; 99,8)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assoziierte CIN 3	5 949	0	5 943	7	100 (39,4; 100)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assoziierte VIN 2/3, VaIN 2/3	6 009	0	6 012	3	100,0 (−71,5; 100,0)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assoziierte persistierende Infektion ≥ 6 Monate§	5 941	41	5 955	946	96,0 (94,6; 97,1)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assoziierte persistierende Infektion ≥ 12 Monate¶	5 941	23	5 955	657	96,7 (95,1; 97,9)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assoziierter auffälliger Pap#-Test (ASC-US HR-HPV-positiv oder schlechter)	5 883	37	5 882	506	92,9 (90,2; 95,1)
HPV-31-, -33-, -45-, -52-, -58-assoziierte operative therapeutische Maßnahme an der Zervix†	6 013	4	6 014	41	90,2 (75,0; 96,8)

‡Die PPE-Gruppe setzte sich aus Probanden zusammen, die alle 3 Impfungen innerhalb eines Jahres nach Einschluss in die Studie erhalten hatten, keine größeren Prüfplanverletzungen hatten, vor der 1. Dosis negativ (PCR-negativ und seronegativ) für den/die relevanten HPV-Typ(en) waren (Typ 31, 33, 45, 52 und 58) und bis 1 Monat nach Verabreichung der 3. Dosis (Monat 7) PCR-negativ für den/die relevanten HPV-Typ(en) waren
N = Anzahl der in die betreffende Gruppe randomisierten Probanden, die zumindest eine Injektion erhalten haben
n = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingeschlossen wurden
§Persistierende Infektion nachgewiesen in Proben von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Besuchen im Abstand von 6 Monaten (Zeitfenster ±1 Monat)
¶Persistierende Infektion nachgewiesen in Proben von drei oder mehr aufeinanderfolgenden Besuchen im Abstand von 6 Monaten (mit einem Besuchszeitfenster von ±1 Monat)
#Papanicolaou-Test
KI = Konfidenzintervall
ASC-US = Atypische Plattenepithelzellen unbestimmter Signifikanz
HR = Hochrisiko
*Anzahl Probanden mit mindestens einer Folgeuntersuchung nach Monat 7
**Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bei den Probanden bis zu 67 Monate nach Verabreichung der 3. Dosis (der Median betrug 43 Monate nach Verabreichung der 3. Dosis).
[a]In der PPE-Gruppe wurden keine Fälle von Zervixkarzinom, VIN 2/3, Vulva- und Vaginalkarzinom diagnostiziert.
†Loop Electro-Excision Procedure (LEEP) oder Konisation

Zusätzliche Beurteilung der Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die Impfstoff-HPV-Typen

Da die Wirksamkeit von GARDASIL 9 nicht im Vergleich zu Placebo beurteilt werden konnte, wurden die folgenden explorativen Analysen durchgeführt.

Beurteilung der Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die mit den Impfstoff-HPV-Typen assoziierten hochgradigen Erkrankungen der Zervix in der PPE-Gruppe

Die Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die mit den Impfstoff-HPV-Typen assoziierten CIN 2 und höhergradigen Läsionen betrug im Vergleich zum 4v-HPV-Impfstoff 94,4 % (95 % KI: 78,8; 99,0) mit 2/5 952 gegenüber 36/5 947 Fällen. Die Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die mit den Impfstoff-HPV-Typen assoziierten CIN 3 betrug im Vergleich zum 4v-HPV-Impfstoff 100 % (95 % KI: 46,3; 100,0) mit 0/5 952 gegenüber 8/5 947 Fällen.

Einfluss von GARDASIL 9 auf die mit den Impfstoff-HPV-Typen assoziierten Biopsien und operativen therapeutischen Maßnahmen an der Zervix (PPE-Gruppe)

Die Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die mit den Impfstoff-HPV-Typen assoziierten Zervixbiopsien betrug im Vergleich zum 4v-HPV-Impfstoff 95,9 % (95 % KI: 92,7; 97,9) mit 11/6 016 gegenüber 262/6 018 Fällen. Die Wirksamkeit von GARDASIL 9 gegen die mit den Impfstoff-HPV-Typen assoziierten operativen therapeutischen Maßnahmen an der Zervix (dazu gehören „Loop Electro-

Excision Procedure" [LEEP] oder Konisation) betrug im Vergleich zum 4v-HPV-Impfstoff 90,7 % (95 % KI: 76,3; 97,0) mit 4/6 016 gegenüber 43/6 018 Fällen.

Langzeit-Wirksamkeitsdaten
Eine Untergruppe der Probanden wird über 10 bis 14 Jahre nach der Impfung mit GARDASIL 9 im Hinblick auf die Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit gegen die klinischen Erkrankungen, die im Zusammenhang mit den in diesem Impfstoff enthaltenen HPV-Typen stehen, weiter nachverfolgt.

In den Langzeit-Beobachtungen der klinischen Studien 001 und 002 konnte eine Wirksamkeit in der PPE-Gruppe beobachtet werden. Die PPE-Gruppe umfasste Probanden, die:

- alle 3 Impfungen innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss ohne schwerwiegende Prüfplanverletzungen erhalten hatten,
- vor der 1. Impfdosis seronegativ für den/die relevanten Impfstoff-HPV-Typ(en) waren und, im Fall der 16- bis 26-jährigen Frauen, vor der 1. Impfdosis bis einen Monat nach Verabreichung der 3. Dosis (Monat 7) PCR-negativ für den/die entsprechenden HPV-Typ(en) waren.

In der Langzeit-Verlängerungsregisterstudie zu Studie 001 wurden bis 13,6 Jahre nach Verabreichung der 3. Dosis (mediane Nachbeobachtungsdauer 10,4 Jahre) bei Frauen (n = 1 628), die zum Zeitpunkt der Impfung mit GARDASIL 9 zwischen 16 bis 26 Jahre alt waren, keine Fälle von mit den Impfstoff-HPV-Typen assoziierten hochgradigen CIN beobachtet.

In der Langzeit-Verlängerung der Studie 002 wurden bis 11,0 Jahre nach Verabreichung der 3. Dosis (mediane Nachbeobachtungsdauer 10,0 Jahre) bei Mädchen (n = 872) oder bis 10,6 Jahre nach Verabreichung der 3. Dosis (mediane Nachbeobachtungsdauer 9,9 Jahre) bei Jungen (n = 262), die zum Zeitpunkt der Impfung mit GARDASIL 9 zwischen 9 bis 15 Jahre alt waren, keine Fälle von hochgradigen intraepithelialen Neoplasien oder Genitalwarzen beobachtet. Die während der Studie beobachteten Inzidenzraten von Impfstoff-HPV-Typen-assoziierten, 6 Monate persistierenden Infektionen bei Mädchen und Jungen betrugen 52,4 bzw. 54,6 pro 10 000 Personenjahre und lagen im Rahmen der erwarteten Inzidenzraten für geimpfte Kohorten ähnlichen Alters (basierend auf Ergebnissen vorangegangener Wirksamkeitsstudien zu GARDASIL 9 und dem 4v-HPV-Impfstoff).

Immunogenität

Die Untergrenze der anti-HPV-Antikörperkonzentration mit protektiver Wirksamkeit ist nicht bekannt.

Die Immunogenität jedes einzelnen Impfstoff-HPV-Typs wurde mittels eines typspezifischen Immunoassays mit typspezifischen Standards bestimmt. Dieser Assay misst für jeden einzelnen HPV-Typ die Antikörper gegen neutralisierende Epitope. Der Maßstab dieses Assays ist für jeden HPV-Typ spezifisch, aus diesem Grund sind direkte Vergleiche zwischen den Typen und mit anderen Assays nicht möglich.

Immunantwort auf GARDASIL 9 in Monat 7

Die Messung der Immunogenität erfolgte anhand 1. des Prozentsatzes der Probanden, die seropositiv für Antikörper gegen den entsprechenden Impfstoff-HPV-Typ waren, und 2. des geometrischen Mittelwerts der Titer (GMT).

GARDASIL 9 induzierte robuste anti-HPV-6-, anti-HPV-11-, anti-HPV-16-, anti-HPV-18-, anti-HPV-31-, anti-HPV-33-, anti-HPV-45-, anti-HPV-52- und anti-HPV-58-Immunantworten, gemessen in Monat 7 in den Studien 001, 002, 004, 005, 007 und GDS01C/Studie 009. In klinischen Studien waren in allen untersuchten Gruppen 99,2 % bis 100 % der mit GARDASIL 9 geimpften Probanden in Monat 7 seropositiv für Antikörper gegen alle 9 Impfstoff-HPV-Typen. Die GMTs waren bei Mädchen und Jungen höher als bei den 16- bis 26-jährigen Frauen und bei Jungen höher als bei Mädchen und Frauen. Erwartungsgemäß waren bei Frauen im Alter von 27 bis 45 Jahren (Studie 004) die beobachteten GMTs niedriger als die, die bei Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren beobachtet wurden.

In Monat 7 waren die anti-HPV-Immunantworten bei 9- bis 15-jährigen Mädchen/Jungen mit den anti-HPV-Immunantworten bei 16- bis 26-jährigen Frauen in der kombinierten Datenauswertung für GARDASIL 9 Immunogenitätsstudien vergleichbar.

Auf Grundlage der Übertragbarkeit von Immunogenitätsdaten kann die Wirksamkeit von GARDASIL 9 bei 9- bis 15-jährigen Mädchen und Jungen abgeleitet werden.

In Studie 003 waren die GMTs der anti-HPV-Antikörper für die Impfstoff-HPV-Typen in Monat 7 bei den heterosexuellen Jungen und Männern (HM) im Alter von 16 bis 26 Jahren vergleichbar mit den GMTs der anti-HPV-Antikörper bei Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren. Eine hohe Immunogenität, vergleichbar mit der des 4v-HPV-Impfstoffs, wurde in der Gruppe der MSM im Alter von 16 bis 26 Jahren ebenfalls beobachtet, auch wenn sie niedriger war als bei den HM. In GDS07C/Studie 020 waren die GMTs der anti-HPV-Antikörper für HPV 6, 11, 16 und 18 in Monat 7 bei den heterosexuellen Jungen und Männern (HM) im Alter von 16 bis 26 Jahren vergleichbar mit den GMTs der anti-HPV-Antikörper bei heterosexuellen Jungen und Männern (HM) im Alter von 16 bis 26 Jahren, denen der 4v-HPV-Impfstoff verabreicht wurde. Diese Ergebnisse stützen die Wirksamkeit von GARDASIL 9 in der männlichen Population.

In Studie 004 waren in Monat 7 die GMTs der anti-HPV-Antikörper bei Frauen im Alter von 27 bis 45 Jahren gegenüber den GMTs der anti-HPV-Antikörper bei Mädchen und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren nicht unterlegen in Bezug auf HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58, wobei die GMT-Verhältnisse zwischen 0,66 und 0,73 lagen. In einer Post-hoc-Analyse für HPV 6 und 11 lagen die GMT-Verhältnisse bei 0,81 bzw. 0,76. Diese Ergebnisse stützen die Wirksamkeit von GARDASIL 9 bei Frauen im Alter von 27 bis 45 Jahren.

Antikörperpersistenz nach Impfung mit GARDASIL 9

In den Langzeit-Beobachtungen der klinischen Studien 001 und 002 wurde eine Persistenz der Immunantwort nachgewiesen:

- für mindestens 5 Jahre bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung mit GARDASIL 9 zwischen 16 und 26 Jahre alt waren; abhängig vom HPV-Typ waren 78 bis 100 % der Probanden seropositiv; die Wirksamkeit blieb jedoch bei allen Probanden bis zum Ende der Studie unabhängig vom Status der Seropositivität für jeden der Impfstoff-HPV-Typen erhalten (bis zu 67 Monate nach Verabreichung der 3. Dosis, der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 43 Monate nach Verabreichung der 3. Dosis).
- für mindestens 10 Jahre bei Mädchen und Jungen, die zum Zeitpunkt der Impfung mit GARDASIL 9 zwischen 9 und 15 Jahre alt waren; abhängig vom HPV-Typ waren 81 bis 98 % der Probanden seropositiv.

Nachweis einer anamnestischen Immunantwort (Immunologisches Gedächtnis)

Eine anamnestische Immunantwort wurde bei geimpften Frauen beobachtet, die vor der Impfung seropositiv für die entsprechenden HPV-Typen waren. Darüber hinaus entwickelten Frauen (n = 150), die 3 Dosen GARDASIL 9 in Studie 001 und 5 Jahre später eine Challenge-Dosis 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.

Anwendung von GARDASIL 9 bei zuvor mit einem 4v-HPV-Impfstoff geimpften Personen

In Studie 006 wurde die Immunogenität von GARDASIL 9 bei 921 Mädchen und Frauen im Alter von 12 bis 26 Jahren bewertet, die zuvor einen 4v-HPV-Impfstoff erhalten hatten. Im Fall der Probanden, die nach Impfung mit 3 Dosen des 4v-HPV-Impfstoffs mit GARDASIL 9 geimpft wurden, wurde nach Abschluss des Impfschemas mit 4v-HPV-Impfstoff und dem Beginn der GARDASIL 9 Impfung (3-Dosen-Schema) ein Zeitraum von mindestens 12 Monaten eingehalten (die Zeitspanne reichte von etwa 12 bis 36 Monate).

Bei mit GARDASIL 9 geimpften Personen lag die Seropositivität für die Impfstoff-HPV-Typen in der Per-Protokoll-Gruppe in Monat 7 zwischen 98,3 und 100 %. Die GMTs gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 waren höher als in der Gruppe, die in anderen Studien nicht mit einem 4v-HPV-Impfstoff geimpft worden war, während die GMTs gegen die HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58 niedriger waren. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Immunogenität bei HIV-infizierten Personen

Es wurden keine klinischen Studien mit GARDASIL 9 mit HIV-infizierten Probanden durchgeführt.

Die Sicherheit und Immunogenität des 4v-HPV-Impfstoffs wurde in einer Studie mit 126 HIV-infizierten Probanden im Alter von 7 bis 12 Jahren mit einem Ausgangswert der CD4-Zellen von ≥ 15 % und mit mindestens 3-monatiger hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART) bei Probanden mit einem Anteil der CD4-Zellen von < 25 % untersucht (davon erhielten 96 den 4v-HPV-Impfstoff). Eine Serokonversion für alle vier Antigene erfolgte bei mehr als 96 % der Probanden. Die GMTs (geometrische Mittelwerte der Titer) 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 Verträglichkeitsprofil entsprach dem von Nicht-HIV-Infizierten aus anderen Studien. Der prozentuale Anteil der CD4-Zellen oder die Plasmakonzentration von HIV-RNA wurden durch die Impfung nicht beeinflusst.

Immunantworten auf GARDASIL 9 bei Anwendung eines 2-Dosen-Impfschemas bei Personen im Alter von 9 bis 14 Jahren

In Studie 010 wurden die HPV-Antikörperantworten auf die 9 HPV-Typen nach einer GARDASIL 9 Impfung in den folgenden Kohorten ausgewertet: Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren, die 2 Dosen in einem Intervall von 6 oder 12 Monaten (±1 Monat) erhielten; Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren, die 3 Dosen (in den Monaten 0, 2, 6) erhielten, und Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren, die 3 Dosen (in den Monaten 0, 2, 6) erhielten.

Einen Monat nach der letzten Dosis des zugewiesenen Impfschemas waren über alle Gruppen hinweg zwischen 97,9 % und 100 % der Probanden seropositiv für Antikörper gegen die 9 Impfstoff-HPV-Typen. GMTs waren bei Mädchen und Jungen, die 2 Dosen GARDASIL 9 erhielten (entweder in den Monaten 0, 6 oder in den Monaten 0, 12), für jeden der 9 Impfstoff-HPV-Typen höher als bei 16- bis 26-jährigen Mädchen und Frauen, die 3 Dosen GARDASIL 9 (in den Monaten 0, 2, 6) erhielten. Auf Grundlage der Übertragbarkeit von Immunogenitätsdaten kann die Wirksamkeit eines 2-Dosen-Impfschemas mit GARDASIL 9 bei 9- bis 14-jährigen Mädchen und Jungen abgeleitet werden.

In derselben Studie waren die GMTs einen Monat nach der letzten Impfdosis bei Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren für bestimmte Impftypen nach einem 2-Dosen-Schema numerisch niedriger als nach einem 3-Dosen-Schema (d. h. HPV-Typen 18, 31, 45 und 52 nach 0, 6 Monaten und HPV-Typ 45 nach 0, 12 Monaten). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Bei Mädchen und Jungen, die 2 Dosen in einem Intervall von 6 oder 12 Monaten (±1 Monat) erhalten hatten, wurde die Antikörperpersistenz bis Monat 36 gezeigt; abhängig vom HPV-Typ waren 81 bis 99 % der Mädchen und Jungen, die 2 Dosen im Abstand von 6 Monaten erhalten hatten, und 88 bis 100 % der Mädchen und Jungen, die 2 Dosen im Abstand von 12 Monaten erhalten hatten, seropositiv. In Monat 36 waren die GMTs bei 9- bis 14-jährigen Mädchen und Jungen, die 2 Dosen in einem Intervall von 6 Monaten (±1 Monat) erhalten hatten, den GMTs der 16- bis 26-jährigen Frauen, die 3 Dosen GARDASIL 9 erhalten hatten, nicht unterlegen.

In einer klinischen Studie wurde die Antikörperpersistenz bei 9- bis 13-jährigen Mädchen und Jungen, die 2 Dosen 4v-HPV-Impfstoff erhalten hatten, für mindestens 10 Jahre gezeigt.

Die Dauer des Impfschutzes eines 2-Dosen-Impfschemas von GARDASIL 9 ist nicht bekannt.

Schwangerschaft

Es wurden keine spezifischen Studien zur Verabreichung von GARDASIL 9 an schwangere Frauen durchgeführt. Der 4v-HPV-Impfstoff wurde im klinischen Entwicklungsprogramm für GARDASIL 9 als aktive Kontrolle eingesetzt.

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von GARDASIL 9 berichteten 2 586 Frauen (1 347 in der GARDASIL 9 Gruppe gegenüber 1 239 in der 4v-HPV-Gruppe) jeweils über mindestens eine Schwangerschaft. Die Art von Anomalien und der Anteil von Schwangerschaften mit unerwünschtem Ausgang in der GARDASIL 9 und der 4v-HPV-Gruppe waren vergleichbar und entsprachen denen in der nicht mit einem HPV-Impfstoff geimpften Allgemeinbevölkerung (siehe Abschnitt 4.6).

Prävention der juvenilen Form der rezidivierenden respiratorischen Papillomatose (JoRRP) durch Impfung von Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter

JoRRP wird durch eine Infektion der oberen Atemwege, hauptsächlich mit den HPV-Typen 6 und 11, verursacht, die vertikal (von Mutter zu Kind) während der Geburt übertragen wird. Beobachtungsstudien in den USA und Australien haben gezeigt, dass die Einführung des 4v-HPV-Impfstoffes seit 2006 zu einem Rückgang der Inzidenz von JoRRP auf Populationsebene geführt hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten, die eine Beurteilung der Toxizität bei einmaliger Verabreichung und der lokalen Verträglichkeit beinhaltete, ließ keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

GARDASIL 9 zeigte bei weiblichen Ratten keinen Einfluss auf das Paarungsverhalten, die Fertilität oder die embryonale/fetale Entwicklung.

Nach Anwendung von GARDASIL 9 bei weiblichen Ratten zeigten sich keine Auswirkungen auf die Entwicklung, das Verhalten, die Reproduktionsfähigkeit oder die Fertilität der Nachkommen. Antikörper gegen alle 9 HPV-Typen wurden während der Trächtigkeit und durch Säugen auf die Jungtiere übertragen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Histidin
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumtetraborat x 10 H_2O (E 285)
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

GARDASIL 9 Injektionssuspension
GARDASIL 9 Injektionssuspension in einem Mehrdosenbehältnis
GARDASIL 9 Injektionssuspension in einer Fertigspritze

3 Jahre

GARDASIL 9 Injektionssuspension in einem Mehrdosenbehältnis

Nach dem ersten Öffnen

Nach dem ersten Öffnen wird eine sofortige Verwendung empfohlen. Wird der Impfstoff nicht unmittelbar verwendet, sollte er im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden. Wird er nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet, ist er zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

GARDASIL 9 Injektionssuspension
GARDASIL 9 Injektionssuspension in einem Mehrdosenbehältnis
GARDASIL 9 Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche, das Mehrdosenbehältnis oder die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

GARDASIL 9 sollte nach Entnahme aus dem Kühlschrank so schnell wie möglich verabreicht werden.

Daten zur Stabilität zeigen, dass die Bestandteile des Impfstoffs stabil bleiben, wenn die Lagerungstemperatur für 96 Stunden zwischen 8 °C und 40 °C oder für 72 Stunden zwischen 0 °C und 2 °C liegt. Am Ende dieses Zeitraums sollte GARDASIL 9 verabreicht oder verworfen werden. Diese Daten dienen nur im Fall einer zeitlich begrenzten Temperaturabweichung als Hilfe für medizinisches Fachpersonal.

GARDASIL 9 Injektionssuspension in einem Mehrdosenbehältnis:

Hinsichtlich der Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

GARDASIL 9 Injektionssuspension:

0,5 ml Suspension in einer Einzeldosis-Durchstechflasche (Glas) (0,5 ml/Dosis) mit Stopfen (Halobutyl) und Flip-off-Verschluss aus Kunststoff (mit Aluminiumbördelring) in der Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche.

GARDASIL 9 Injektionssuspension einem Mehrdosenbehältnis:

1 ml Suspension in einem Mehrdosenbehältnis (Glas) für zwei Dosen (0,5 ml/Dosis) mit Stopfen (Halobutyl) und Flip-off-Verschluss aus Kunststoff (mit Aluminiumbördelring) in der Packungsgröße mit 10 Mehrdosenbehältnissen.

GARDASIL 9 Injektionssuspension in einer Fertigspritze:

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) (0,5 ml/Dosis) mit Kolbenstopfen (Bromobutylelastomer, beschichtet mit silikonisiertem FluroTec®) und Verschlusskappe (synthetisches Isopren-Bromobutylgemisch), in Packungsgrößen mit 1 oder 10 Fertigspritzen mit Kanülen oder in der Packungsgröße mit 10 Fertigspritzen ohne Kanülen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

GARDASIL 9 Injektionssuspension:

- GARDASIL 9 kann vor dem Schütteln möglicherweise als klare Flüssigkeit mit einem weißen Niederschlag vorliegen.
- Vor Gebrauch gut schütteln, um eine Suspension zu erhalten. Nach gründlichem Schütteln liegt eine weiße, trübe Flüssigkeit vor.
- Prüfen Sie die Suspension vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Der Impfstoff ist zu verwerfen, wenn Partikel und/oder Verfärbungen sichtbar sind.
- Bei der Verwendung einer Einzeldosis-Durchstechflasche entnehmen Sie die Impfstoffdosis von 0,5 ml mit einer sterilen Kanüle und Spritze aus der Durchstechflasche.
- Bei der Verwendung eines Mehrdosenbehältnisses entnehmen Sie die Impfstoffdosis von 0,5 ml mit einer sterilen Nadel und Spritze aus dem Mehrdosenbehältnis. Jede 0,5-ml-Dosis ist mit einer sterilen Nadel und Spritze aufzuziehen; es sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Kontamination des Inhalts zu vermeiden.
- Injizieren Sie den Impfstoff sofort intramuskulär (i.m.), vorzugsweise in den Deltoideusbereich des Oberarms oder in den oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels.
- Der Impfstoff liegt gebrauchsfertig vor. Die empfohlene Impfdosis muss vollständig verabreicht werden.

GARDASIL 9 Injektionssuspension in einer Fertigspritze:

- GARDASIL 9 kann vor dem Schütteln möglicherweise als klare Flüssigkeit mit einem weißen Niederschlag vorliegen.
- Vor Gebrauch gut schütteln, um eine Suspension zu erhalten. Nach gründlichem Schütteln liegt eine weiße, trübe Flüssigkeit vor.
- Prüfen Sie die Suspension vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Der Impfstoff ist zu verwerfen, wenn Partikel und/oder Verfärbungen sichtbar sind.
- Wählen Sie unter Berücksichtigung von Größe und Gewicht der zu impfenden Person eine für eine intramuskuläre (i.m.) Anwendung geeignete Kanüle aus.
- Bei Packungen mit Kanülen liegen pro Spritze 2 Kanülen unterschiedlicher Länge bei.
- 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.
- Injizieren Sie den Impfstoff sofort intramuskulär (i.m.), vorzugsweise in den Deltoideusbereich des Oberarms oder in den oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels.
- Der Impfstoff liegt gebrauchsfertig vor. Die empfohlene Impfdosis muss vollständig verabreicht werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

GARDASIL 9 Injektionssuspension

EU/1/15/1007/001

GARDASIL 9 Injektionssuspension in einem Mehrdosenbehältnis

EU/1/15/1007/005

GARDASIL 9 Injektionssuspension in einer Fertigspritze

EU/1/15/1007/002
EU/1/15/1007/003
EU/1/15/1007/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Juni 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Januar 2020

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
E-Mail: medinfo@msd.de

13. HINWEISE

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargen-Bezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Name, Anschrift und Unterschrift des impfenden Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Kontraindikationen angesehen werden. Einzelheiten hierzu und weitere Informationen finden Sie in den jeweils aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über https://www.stiko.de.

RCN: 000028302-DE
FACH-9000239-0014