

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil suspensie voor injectie.

Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer:

Humaan papillomavirus1 type 6 L1 eiwit ^{2,3}	20 microgram
Humaan papillomavirus1 type 11 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus1 type 16 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus1 type 18 L1 eiwit ^{2,3}	20 microgram

¹ Humaan papillomavirus = HPV.

² L1 eiwit in de vorm van virusachtige deeltjes, geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stam 1895)) door recombinant DNA-technologie.

³ geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat adjuvans (225 microgram Al).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Vóór het schudden kan Gardasil er als een heldere vloeistof met een witte neerslag uitzien. Na goed schudden is Gardasil een witte, troebele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gardasil is een vaccin ter preventie van premaligne genitale laesies (cervicaal, vulvair, vaginaal), baarmoederhalskanker en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van humaan papillomavirus (HPV) typen 6, 11, 16 en 18 (zie rubriek 5.1).

De indicatie is gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid van Gardasil bij volwassen vrouwen van 16 tot en met 26 jaar en op het aantonen van de immunogeniciteit van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige kinderen en adolescenten. Beschermende werkzaamheid is niet geëvalueerd bij mannen (zie rubriek 5.1).

Het gebruik van Gardasil dient te gebeuren in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De primaire vaccinatierreeks bestaat uit 3 afzonderlijke doses van 0,5 ml, toegediend overeenkomstig het volgende schema: 0, 2, 6 maanden.

Als een ander vaccinatieschema noodzakelijk is, dient de tweede dosis ten minste één maand na de eerste dosis te worden toegediend en de derde dosis dient ten minste 3 maanden na de tweede dosis te worden toegediend. De drie doses dienen allemaal binnen een periode van 1 jaar te worden gegeven.

De behoefte aan een booster dosis werd niet vastgesteld.

Jonge kinderen: Gardasil wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 9 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn over de immunogeniciteit, veiligheid en de werkzaamheid (zie rubriek 5.1).

Het vaccin dient door middel van een intramusculaire injectie te worden toegediend. Bij voorkeur wordt het toegediend in de deltaspier van de bovenarm of in het hogere anterolaterale gebied van de dij.

Gardasil mag niet intravasculair worden geïnjecteerd. Subcutane noch intradermale toediening werden bestudeerd en worden dan ook niet aanbevolen (zie rubriek 6.6).

Het is aanbevolen patiënten die een eerste dosis Gardasil krijgen de reeks van 3 doses Gardasil-vaccin toe te dienen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor een van de hulpstoffen.

Personen die na toediening van een dosis Gardasil symptomen ontwikkelen die op overgevoeligheid wijzen, mogen geen volgende doses van Gardasil toegediend krijgen.

Bij personen die aan een acute ernstige ziekte lijden, gepaard gaand met koorts, dient de toediening van Gardasil te worden uitgesteld. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een milde hogere luchtweginfectie of matige koorts, vormt echter geen contra-indicatie voor immunisatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals met alle injecteerbare vaccins, dient adequate medische behandeling direct beschikbaar te zijn voor het geval dat een zeldzame anafylactische reactie optreedt na toediening van het vaccin.

Syncope (flauwvallen) kan optreden ongeacht welke vaccinatie dan ook, vooral bij adolescenten en jong volwassenen. Syncope, soms in combinatie met vallen, heeft zich voorgedaan na vaccinatie met Gardasil (zie rubriek 4.8). Daarom zouden gevaccineerde personen tot ongeveer 15 minuten na de toediening van Gardasil nauwlettend geobserveerd moeten worden gehouden.

Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Gardasil niet bij alle gevaccineerden in bescherming resulteert.

Gardasil beschermt alleen tegen ziekten die worden veroorzaakt door HPV-typen 6, 11, 16 en 18 en in beperkte mate tegen ziekten die worden veroorzaakt door aan deze typen gerelateerde typen (zie rubriek 5.1). Daarom dient men geschikte voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen te blijven gebruiken.

Van Gardasil werd niet aangetoond dat het een therapeutisch effect heeft. Daarom is het vaccin niet bedoeld voor de behandeling van cervixkanker, hooggradige cervicale, vulvaire en vaginale dysplastische laesies of genitale wratten. Het is ook niet bedoeld ter preventie van progressie van andere vastgestelde HPV-gerelateerde laesies.

Vaccinatie is geen substituut voor de routinematige cervicale screening. Aangezien geen enkel vaccin 100% effectief is en Gardasil geen bescherming biedt tegen alle HPV-typen of tegen bestaande HPV-infecties blijft een routinematige cervicale screening uitermate belangrijk en dient deze lokale aanbevelingen te volgen.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Gardasil bij personen met een verzwakte immunrespons. Personen met een verzwakte immunrespons – als gevolg van krachtige immunosuppressieve therapie, een genetische stoornis, een infectie met het Humaan Immunodeficiëntievirus (HIV) of een andere oorzaak – kunnen mogelijk niet reageren op het vaccin.

Dit vaccin dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij personen met trombocytopenie of een bloedstollingsstoornis, omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na een intramusculaire toediening.

De duur van bescherming is momenteel niet bekend. Aanhoudende beschermende werkzaamheid werd gedurende 4,5 jaar na voltooiing van de reeks van 3 doses waargenomen. Langere termijn follow-up onderzoeken lopen momenteel (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens rond veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid beschikbaar om de uitwisselbaarheid van Gardasil met andere HPV-vaccins te ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor alle klinische onderzoeken werden personen uitgesloten die tijdens de 6 maanden voorafgaand aan de eerste vaccindosis immunoglobuline of producten op basis van bloed hadden gekregen.

Gebruik in combinatie met andere vaccins

De toediening van Gardasil op hetzelfde moment (maar voor geïnjecteerde vaccins op een verschillende injectieplaats) als hepatitis-B-(recombinant) vaccin had geen invloed op de immunorespons op de HPV-typen. Het percentage seroprotectie (het gedeelte van de populatie dat seroprotectief anti-HBs niveau van ≥ 10 mIU/ml bereikt) werd niet beïnvloed (96,5% voor gelijktijdige vaccinatie en 97,5% voor het hepatitis-B-vaccin alleen). De geometrisch gemiddelde anti-HB-antilichaamtiteren waren lager bij gelijktijdige toediening, maar de klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

De gelijktijdige toediening van Gardasil met andere vaccins dan het hepatitis-B-(recombinant) vaccin is niet bestudeerd.

Gebruik in combinatie met hormonale anticonceptiva

In klinische onderzoeken gebruikte 57,5% van de vrouwen (van 16 tot 26 jaar) die Gardasil toegediend kregen een hormonaal anticonceptivum. Het gebruik van hormonale anticonceptiva bleek geen invloed te hebben op de immunorespons op Gardasil.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen specifieke onderzoeken met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma voorafgaand aan de vergunning werd er bij 3.315 vrouwen (vaccin = 1.657 tegenover placebo = 1.658) ten minste één zwangerschap gerapporteerd. Er waren geen verschillen van betekenis in de typen anomalie of het aantal zwangerschappen met een negatieve uitkomst tussen met Gardasil behandelde proefpersonen en met een placebo behandelde proefpersonen.

Experimenteel onderzoek bij dieren duidt niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

De gegevens over toediening van Gardasil tijdens de zwangerschap gaven geen veiligheidssignaal aan. Deze gegevens zijn echter onvoldoende om het gebruik van Gardasil tijdens de zwangerschap aan te bevelen. Daarom dient vaccinatie te worden uitgesteld tot na de zwangerschap.

Bij moeders die borstvoeding gaven werd tijdens de vaccinatieperiode van de klinische onderzoeken Gardasil of een placebo toegediend. De percentages met bijwerkingen bij de moeders en de zuigelingen die borstvoeding kregen, waren vergelijkbaar tussen de vaccinatie- en de placebogroep. Bovendien was de immunogeniciteit van het vaccin bij moeders die wel borstvoeding gaven

vergelijkbaar met de immunogeniciteit bij vrouwen die geen borstvoeding gaven in de periode van toediening van het vaccin.

Derhalve kan Gardasil worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In 5 klinische onderzoeken (waarvan 4 placebogecontroleerd) kregen proefpersonen Gardasil of een placebo toegediend op de dag van opname in de studie en ongeveer 2 en 6 maanden erna. Er waren weinig proefpersonen (0,2%) die de deelname aan de studie vanwege bijwerkingen hebben stopgezet. De veiligheid werd geëvalueerd in ofwel de hele studiepopulatie (4 onderzoeken) of in een vooraf bepaalde subgroep (één studie) van de studiepopulatie, met behulp van een vaccinatie-incidentkaart (VRK) gedurende 14 dagen na elke injectie met Gardasil of een placebo. De proefpersonen die aan de hand van een VRK werden gevolgd, omvatten 6.160 proefpersonen (5.088 vrouwen van 9 tot 26 jaar en 1.072 mannen van 9 tot 15 jaar bij opname in de klinische studie) die Gardasil kregen en 4.064 proefpersonen die een placebo kregen.

De volgende vaccingerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij personen die Gardasil kregen bij een frequentie van ten minste 1,0% en ook bij een grotere frequentie dan waargenomen bij personen die een placebo kregen. Ze worden gerangschikt volgens frequentie aan de hand van de volgende conventie:

[Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen]

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: pyrexia.

Zeer vaak: op de injectieplaats: erytheem, pijn, zwelling.

Vaak: op de injectieplaats: kneuzing, pruritus.

Bovendien werden in klinische onderzoeken bijwerkingen waargenomen, waarvan de studieonderzoeker oordeelde dat die vaccin- of placebo-gerelateerd waren, in frequenties van minder dan 1%.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer zelden: bronchospasme

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: urticaria

Zeven gevallen (0,06%) van urticaria werden gerapporteerd in de Gardasil-groep en 17 gevallen (0,18%) werden waargenomen in de adjuvant bevattende placebogroep.

In de klinische onderzoeken rapporteerden personen in de Veiligheids Populatie geen nieuwe medische condities gedurende de follow-up van 4 jaar. Onder 11.778 personen die Gardasil en 9.686 personen die een placebo ontvingen, werden 28 gevallen van niet-specifieke arthritis/athropathie gerapporteerd; 20 in de Gardasil groep en 8 in de placebogroep.

Post-marketing ervaring

Post-marketing bijwerkingen zijn spontaan gerapporteerd voor Gardasil en worden hierboven niet vermeld.

Aangezien deze gebeurtenissen vrijwillig werden gerapporteerd vanuit een populatie van onbekende omvang, is het niet mogelijk een betrouwbare schatting te maken van de frequentie ervan of van alle gebeurtenissen een oorzakelijke relatie met de blootstelling vast te stellen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen: overgevoelighedsreacties, met anafylactische/anafylactoïde reacties.

Zenuwstelselaandoeningen: syndroom van Guillain-Barré, duizeligheid, hoofdpijn, syncope soms gepaard gaand met tonisch-klonische bewegingen.

Maagdarmstelselaandoeningen: misselijkheid, braken.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: arthralgie, myalgie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie, vermoeidheid, malaise.

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen gerapporteerd met toediening van hogere doses Gardasil dan aanbevolen.

Over het algemeen was het gerapporteerde bijwerkingenprofiel bij overdosering vergelijkbaar met dat bij de aanbevolen enkelvoudige doses van Gardasil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: viraal vaccin, ATC-code: J07BM01

Werkingsmechanisme

Gardasil is een niet-infectieus recombinant quadrivalent vaccin met adjuvant, bereid van de sterk gezuiverde virusachtige deeltjes (VLP's) van het belangrijkste capside-L1-eiwit van HPV type 6, 11, 16 en 18. De VLP's bevatten geen viraal DNA, ze kunnen geen cellen infecteren, reproduceren of een ziekte veroorzaken.

HPV infecteert enkel mensen, maar onderzoek bij dieren met analoge papillomavirussen doet veronderstellen dat de werkzaamheid van LI VLP vaccins gemedieerd wordt door de ontwikkeling van een humorale immuunrespons.

HPV 16 en HPV 18 zijn naar schatting verantwoordelijk voor 70% van de cervicale kankers; 80% van de adenocarcinomen in situ (AIS); 45-70% van de hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN 2/3); 25% van de laaggradige cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN 1); ongeveer 70% van de HPV-gerelateerde hooggradige vulvaire (VIN2/3) en vaginale (VaIN 2/3) intra-epitheliale neoplasieën. HPV 6 en 11 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 90% van de genitale wratten en 10% van de laaggradige cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN 1). CIN 3 en AIS zijn aanvaard als onmiddellijke voorstadia van invasieve cervicale kanker.

De term 'pre-maligne genitale laesies' in rubriek 4.1 komt overeen met hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN 2/3), hooggradige vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN 2/3) en hooggradige vaginale intra-epitheliale neoplasie (VaIN 2/3).

Klinische onderzoeken

De werkzaamheid van Gardasil werd beoordeeld in 4 placebogecontroleerde, dubbelblinde,

gerandomiseerde, fase II en III klinische onderzoeken, met in totaal 20.541 vrouwen van 16 tot 26 jaar oud, die werden geïncubeerd en gevaccineerd zonder voorafgaande screening op de aanwezigheid van HPV-infectie.

De primaire werkzaamheidseindpunten omvatten HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde vulvaire en vaginale laesies (genitale wratten, VIN, VaIN) en CIN van welke graad dan ook (Protocol 013, FUTURE I), HPV 16- of 18-gerelateerde CIN 2/3 en AIS (Protocol 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie (Protocol 007) en HPV 16-gerelateerde persisterende infectie (Protocol 005).

De werkzaamheidsresultaten worden voorgesteld voor de gecombineerde analyse van studieprotocollen. De werkzaamheid op HPV 16/18-gerelateerde CIN 2/3 of AIS is gebaseerd op gegevens van de protocollen 005 (enkel eindpunten voor 16), 007, 013 en 015. De werkzaamheid op alle andere eindpunten is gebaseerd op de protocollen 007, 013 en 015. De mediane duur van de follow-up voor deze studies was 4,0, 3,0, 3,0 en 3,0 jaar voor respectievelijk protocol 005, protocol 007, protocol 013 en protocol 015. De mediane duur van de follow-up voor de gecombineerde protocollen (005, 007, 013 en 015) was 3,6 jaar. De resultaten van individuele studies ondersteunen de resultaten van de gecombineerde analyse. Gardasil was werkzaam tegen HPV-ziekte veroorzaakt door elk van de vier HPV-vaccintypes. Aan het einde van de studie werden de proefpersonen geïncubeerd in de twee fase-III-studies (protocol 013 en protocol 015) en kregen ze follow-up gedurende maximaal 4 jaar (mediaan 3,7 jaar).

Cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN) graad 2/3 (matige tot hooggradige dysplasie) en adenocarcinoom in situ (AIS) werden in de klinische onderzoeken als een surrogaatmarker voor cervixkanker gebruikt.

Profylactische werkzaamheid tegen vaccin HPV-typen (HPV 6, 11, 16 en 18)

De primaire werkzaamheidsanalyses met betrekking tot de vaccin HPV-typen (HPV 6, 11, 16 en 18) werden uitgevoerd in de “per-protocol efficacy” (PPE) populatie, (n = alle 3 de vaccinaties binnen 1 jaar na opname in de studie, geen grote afwijkingen van het protocol en zonder blootstelling aan het (de) relevante HPV-type(n) voorafgaand aan dosis één en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7)). De werkzaamheid werd vanaf het bezoek van maand 7 gemeten. Over het geheel genomen was 73% van de personen bij opname in de studie aan geen enkele van de 4 HPV-typen blootgesteld (PCR-negatief en seronegatief).

Werkzaamheid bij personen die niet aan het (de) relevante HPV-type(n) van het vaccin waren blootgesteld

De werkzaamheidsresultaten voor de relevante eindpunten die werden geanalyseerd na 2 jaar en aan het einde van de studie (mediane duur van follow-up = 3,6 jaar) in de “per-protocol” populatie worden voorgesteld in Tabel 1.

In een aanvullende analyse werd de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 16/18-gerelateerde CIN 3 en AIS beoordeeld.

Tabel 1: Analyse van de werkzaamheid van Gardasil tegen hooggradige cervicale laesies in de PPE-populatie

	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid na 2 jaar (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid aan einde van de studie (95% CI)
	Aantal gevallen	Aantal gevallen		Aantal gevallen	Aantal gevallen	
	Aantal patiënten*	Aantal patiënten*		Aantal patiënten*	Aantal patiënten*	
HPV 16/18-gerelateerde CIN 2/3 of AIS	0 8487	53 8460	100,0 (92,9, 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
HPV 16/18-gerelateerde CIN 3	0 8487	29 8460	100 (86,5, 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
HPV 16/18-gerelateerde AIS	0 8487	6 8460	100 (14,8, 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

*Aantal patiënten met minstens één follow-up bezoek na maand 7.

**Op basis van virologisch bewijs is dit geval van CIN 3 bij een patiënt met chronische HPV 52-infectie wellicht oorzakelijk verbonden met HPV 52. Bij slechts 1 van de 11 stalen werd HPV 16 gevonden (in maand 32,5) en HPV 16 werd niet opgespoord in weefsel dat tijdens een LEEP (Loop Electro-Excision Procedure) werd weggenomen. In het tweede CIN 3-geval waargenomen bij een patiënt geïnfecteerd met HPV 51 op dag 1 (in 2 van 9 monsters) werd HPV 16 gedetecteerd bij een biopsie in maand 51 (in 1 van 9 monsters) en werd HPV 56 gedetecteerd in 3 van 9 monsters in maand 52 in weefsel dat tijdens LEEP werd uitgesneden.

***Patiënten kregen follow-up gedurende maximaal 4 jaar (mediaan 3,6 jaar)

Opmerking: Puntchattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn aangepast volgens persoon – tijd van de follow-up.

Aan het einde van de studie en in de gecombineerde protocollen

bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde CIN 1 95,9% (95% CI: 91,4, 98,4).

bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde CIN (1, 2, 3) of AIS 96,0 % (95% CI: 92,3, 98,2).

bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VIN2/3 en VaIN 2/3 respectievelijk 100 % (95% CI: 67,2, 100) en 100% (95% CI: 55,4, 100)

De werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde genitale wratten bedroeg 98,8% (95% CI: 95,4, 99,9) in de gecombineerde protocollen na 3 jaar.

In Protocol 012 bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen de zesmaandelijke definitie van persisterende infectie [positieve monsters bij twee of meer opeenvolgende bezoeken met een tussenpoze van 6 maanden (\pm 1 maand) of langer] met betrekking tot HPV 16 98,7% (95% CI: 95,1, 99,8) en 100,0% (95% CI: 93,2, 100) voor HPV 18, na een follow-up tot 4 jaar (gemiddeld 3,6 jaar). Voor de twaalfmaandelijke definitie van persisterende infectie bedroeg de werkzaamheid met betrekking tot HPV 16 100,0 % (95% CI: 93,9, 100,0) en 100,0 % (95% CI: 79,9, 100,0) voor HPV 18.

De werkzaamheid bij personen met tekenen van HPV 6, 11, 16 of 18-gerelateerde infectie of aandoening op dag 1

Er was geen bewijs van bescherming tegen een ziekte veroorzaakt door vaccin HPV-typen waarvoor de proefpersonen op dag 1 PCR-positief waren. Personen die reeds vóór vaccinatie een infectie met één of meer vaccingerelateerde HPV-typen hadden, waren beschermd tegen een klinische aandoening veroorzaakt door de overige HPV-typen.

Werkzaamheid bij personen met of zonder voorafgaande infectie met HPV 6, 11, 16 of 18

De aangepaste intention to treat (ITT)-populatie bevatte vrouwen ongeacht hun HPV-status bij de aanvang op dag 1 die tenminste 1 vaccinatie kregen, en bij wie het tellen van de gevallen startte op 1 maand na dosis 1. Deze populatie benadert de algemene populatie van vrouwen met betrekking tot prevalentie van HPV-infectie of ziekte bij opname in de studie. De resultaten worden samengevat in Tabel 2.

Tabel 2: Werkzaamheid van Gardasil tegen hooggradige cervicale laesies in de aangepaste ITT-populatie met vrouwen ongeacht hun HPV status bij aanvang

	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid** Na 2 jaar (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid* aan het einde van de studie (95% CI)
	Aantal gevallen Aantal patiënten*	Aantal gevallen Aantal patiënten*		Aantal gevallen Aantal patiënten*	Aantal gevallen Aantal patiënten*	
HPV 16- of HPV 18- gerelateerde CIN 2/3 of AIS	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	255 9897	51,8 (41,1, 60,7)
HPV 16/18- gerelateerde CIN 3	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	162 9897	46,0 (31,0, 57,9)
HPV 16/18- gerelateerde AIS	5 9831	11 9896	54,3 (<0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0, 87,3)

*Aantal patiënten met minstens één follow-up bezoek 30 dagen na Dag 1

**Percentage werkzaamheid is berekend uit de gecombineerde protocollen. De werkzaamheid voor HPV 16/18-gerelateerde CIN 2/3 of AIS is gebaseerd op gegevens uit de protocollen 005 (enkel 16-gerelateerde eindpunten), 007, 013, en 015.

Patiënten kregen gedurende maximaal 4 jaar follow-up (mediaan 3,6 jaar) gevolgd.

Opmerking: De puntschattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn aangepast volgens persoon – tijd van follow-up.

De werkzaamheid tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VIN 2/3 bedroeg 73,3% (95% CI: 40,3, 89,4), tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VaIN 2/3 bedroeg 85,7% (95% CI: 37,6, 98,4), en tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde genitale wratten bedroeg 80,3% (95% CI: 73,9, 85,3) in de gecombineerde protocollen aan het einde van de studie.

Over het geheel genomen had 12% van de gecombineerde studiepoulatie op dag 1 een abnormale Pap-test die CIN suggereerde. Bij de patiënten met een abnormale Pap-test op dag 1 die niet aan de relevante HPV-typen van het vaccin waren blootgesteld op dag 1 bleef de werkzaamheid van het vaccin hoog. Bij patiënten met een abnormale Pap-test op dag 1 die reeds een besmetting hadden met de relevante HPV-typen van het vaccin op dag 1 werd geen werkzaamheid van het vaccin waargenomen.

Bescherming tegen de totale ziekte-last van cervicale HPV-ziekte bij 16- tot en met 26-jarige vrouwen

De impact van Gardasil tegen het globale risico van cervicale HPV-ziekte (d.w.z. aandoening veroorzaakt door welk HPV-type dan ook) werd beoordeeld vanaf 30 dagen na de eerste dosis bij 17.599 patiënten die werden opgenomen in de twee fase-III-werkzaamheidsstudies (protocollen 013 en 015). Van de patiënten die naïef waren voor 14 veel voorkomende HPV-typen en een negatieve Pap-test hadden op dag 1, verminderde de toediening van Gardasil de incidentie van CIN 2/3 of AIS veroorzaakt door vaccin-gerelateerde en niet-vaccingerelateerde HPV types met 42,7% (95% CI: 23,7, 57,3) en genitale wratten met 82,8% (95% CI: 74,3, 88,8) aan het einde van de studie.

In de aangepaste ITT-populatie was het voordeel van het vaccin met betrekking tot de algemene incidentie van CIN 2/3 of AIS (veroorzaakt door welk HPV-type dan ook) en van genitale wratten veel lager, met een verlaging van respectievelijk 18,4% (95% CI: 7,0, 28,4) en 62,5% (95% CI: 54,0, 69,5) aangezien Gardasil geen effect heeft op het verloop van infecties of aandoeningen die aanwezig zijn

bij de start van de vaccinatie.

Impact op definitieve cervicale therapieprocedures

De impact van Gardasil op de cijfers van definitieve cervicale therapieprocedures ongeacht de oorzakelijke HPV-typen werd beoordeeld in 18.150 patiënten die werden opgenomen in protocol 007, protocol 013 en 015. Bij de HPV-naïeve populatie (naïef ten opzichte van 14 veel voorkomende HPV-typen en met een negatieve Pap-test op dag 1) verminderde Gardasil het aandeel vrouwen die een definitieve cervicale therapieprocedure ondergingen (Loop Electro-Excision Procedure of Cold-Knife Conization) met 41,9% (95% CI: 27,7; 53,5) aan het einde van de studie. In de ITT-populatie bedroeg de overeenkomstige vermindering 23,9% (95% CI: 15,2, 31,7).

Kruisbeschermende werkzaamheid

De werkzaamheid van Gardasil tegen CIN (elke graad) en CIN 2/3 of AIS veroorzaakt door 10 niet-vaccin HPV-typen die structureel gerelateerd zijn aan HPV 16 of HPV 18 (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), werd beoordeeld in de gecombineerde Fase-III-werkzaamheidsdatabase (N=17.599) na een mediane follow-up van 3,7 jaar (einde van de studie). De werkzaamheid tegen ziekte- eindpunten veroorzaakt door vooraf gespecificeerde combinaties van niet-vaccin HPV-typen, werd gemeten. Het onderscheidend vermogen (power) van deze studies was niet van die aard om de werkzaamheid tegen ziekte veroorzaakt door deze individuele HPV-typen te kunnen beoordelen.

De primaire analyse werd uitgevoerd in type-specifieke populaties waarin vrouwen negatief moesten zijn voor het geanalyseerde type, maar wel positief konden zijn voor andere HPV-typen (96% van de totale populatie). De primaire analyse na 3 jaar was niet statistisch significant voor alle vooraf gespecificeerde eindpunten. De uiteindelijke resultaten aan het einde van de studie voor de gecombineerde incidentie van CIN 2/3 of AIS in deze populatie na een mediane follow-up van 3,7 jaar worden weergegeven in tabel 3. Voor samengestelde eindpunten werd een statistisch significante werkzaamheid tegen HPV-typen die fylogenetisch gerelateerd zijn aan HPV 16 (primair HPV 31) vastgesteld, terwijl voor HPV-typen die fylogenetisch gerelateerd zijn aan HPV 18 (met inbegrip van HPV 45) geen statistisch significante werkzaamheid werd vastgesteld. Voor de 10 individuele HPV-typen werd alleen statistische significantie voor HPV 31 bereikt.

Tabel 3: Resultaten voor CIN 2/3 of AIS bij typespecifieke HPV-naïeve patiënten[†] (resultaten aan het einde van de studie)

Naïef voor ≥ 1 HPV Type				
Samengesteld eindpunt	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid	95% CI
	gevallen	gevallen		
(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 HPV-typen niet in vaccin	162	211	23,0%	5,1, 37,7
HPV-16-gerelateerde typen (A9-soorten)	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 gerelateerde typen (A7-soorten)	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-soorten (HPV 51)	34	41	16,3%	<0, 48,5 [†]
A6-soorten (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0, 32,5 [†]
[†] De studies waren niet opgezet om de werkzaamheid tegen ziekte veroorzaakt door individuele HPV-types vast te stellen. [‡] De werkzaamheid was gebaseerd op vermindering van aantallen HPV 31-gerelateerde CIN 2/3 of AIS [§] De werkzaamheid was gebaseerd op vermindering van aantallen HPV 31-, 33-, 52- en 58-gerelateerde CIN 2/3 of AIS Omvat assay-geïdentificeerde niet-vaccin HPV-types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59.				

Immunogeniciteit

Testen om de immuunrespons te meten

Er is geen minimaal antilichaamniveau geassocieerd met de bescherming geïdentificeerd voor HPV-vaccins.

De immunogeniciteit van Gardasil werd beoordeeld bij 8.915 (Gardasil n = 4.666; placebo n = 4.249) vrouwen van 18 tot 26 jaar en 3.400 vrouwelijke (Gardasil n = 1.471; placebo n = 583) en mannelijke (Gardasil n = 1.071; placebo n = 275) adolescenten van 9 tot 17 jaar.

Typespecifieke immunoassays, “competitive Luminex-based immunoassay” (cLIA) met typespecifieke standaarden werden gebruikt om de immunogeniciteit voor elk type van het vaccin te beoordelen. Deze test meet antilichamen tegen een enkele neutraliserende epitootop voor elk afzonderlijk HPV-type.

Immuunrespons op Gardasil

In de klinische studies werden 99,9%; 99,8%; 99,8% en 99,6% van de personen die Gardasil kregen seropositief bij alle geteste leeftijdsgroepen voor respectievelijk anti-HPV-6, anti-HPV-11, anti-HPV-16 en anti-HPV-18, 1 maand na dosis 3. Bij alle geteste leeftijdsgroepen induceerde Gardasil hoge geometrische gemiddelde titers (GMT's) voor anti-HPV na 1 maand na dosis 3.

Anti-HPV-niveaus bij placebopersonen bij wie een HPV-infectie met succes werd behandeld (seropositief en PCR-negatief) waren aanzienlijk lager dan deze die door het vaccin waren geïnduceerd. Bovendien bleven anti-HPV-niveaus (GMT's) bij gevaccineerde patiënten op of boven serostatus cut-off tijdens de follow-up op lange termijn van de fase III-onderzoeken (zie hierna bij Persistentie).

Overbrugging van de werkzaamheid van Gardasil van jonge volwassen vrouwen naar jonge

adolescenten

In een klinisch onderzoek (Protocol 016) werd de immunogeniciteit van Gardasil bij 10- tot en met 15-jarige jongens en meisjes vergeleken met die bij 16- tot en met 23-jarige adolescenten en jonge vrouwen. In de vaccingroep werd 99,1 tot en met 100% seropositief voor alle vaccin-serotypen 1 maand na dosis 3.

Tabel 4 vergelijkt de anti-HPV 6, 11, 16 en 18 GMTs 1 maand post-dosis 3 bij 9- tot en met 15-jarige jongens en meisjes met die bij 16- tot en met 26-jarige jonge vrouwen.

Tabel 4: Immunogeniciteits overbrugging tussen 9 tot en met 15 jarige mannelijke en vrouwelijke personen en 16 tot en met 26 jarige volwassen vrouwen (Per Protocol populatie) gemeten met cLIA

	9 t/m 15 jarige jongens (Protocol 016 en 018)		9 t/m 15 jarige meisjes (Protocol 016 en 018)		16 t/m 26 jarige vrouwen (Protocol 013 en 015)	
	n	GMT (95% betrouwbaar- heidsinterval)	n	GMT (95% betrouwbaar- heidsinterval)	n	GMT (95% betrouwbaar- heidsinterval)
HPV 6	883	1038 (975, 1106)	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	884	1387 (1299, 1481)	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	881	6053 (5999, 6543)	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	886	1356 (1253, 1469)	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)
GMT – geometrisch gemiddelde titer in mMU/ml (mMU = milli-Merck-eenheden)						

Anti-HPV-reacties op maand 7 bij 9- tot en met 15-jarige meisjes en jongens waren niet-inferieur ten opzichte van anti-HPV-responsen bij 16- tot en met 26-jarige jonge vrouwen bij wie de werkzaamheid werd vastgesteld in de fase III-onderzoeken. Immunogeniciteit was gerelateerd aan de leeftijd, en de anti-HPV-niveaus op maand 7 waren significant hoger bij personen jonger dan 12 jaar dan bij personen ouder dan 12 jaar.

Op basis van deze immunogeniciteitsoverbrugging wordt de werkzaamheid van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige meisjes afgeleid.

De immunogeniciteit en veiligheid van Gardasil zijn aangetoond bij 9- tot en met 15-jarige jongens. Beschermende werkzaamheid werd niet geëvalueerd bij mannen.

Persistentie

In Protocol 007 piekende anti-HPV 6, 11, 16, 18 GMT's werden waargenomen op maand 7. De GMT's daalden tot en met maand 24 en vervolgens stabiliseerden ze tot ten minste maand 60. De exacte duur van immuniteit na een reeks van 3 doses werd niet vastgesteld.

In fase-III- studies was aan het einde van de studie 90%, 95%, 98% en 60% van de proefpersonen die Gardasil kregen in de 'per-protocol' immunogeniciteitspopulatie seropositief voor respectievelijk anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti HPV 18. Proefpersonen die seronegatief waren voor anti-HPV 6, 11, 16, 18 in de cLIA aan het einde van de studie nog steeds waren beschermd tegen klinische ziekte.

Bewijs voor een anamnestiche reactie (immuungeheugen)

Bewijs van een anamnestiche respons werd waargenomen bij gevaccineerde personen die voorafgaand aan de vaccinatie seropositief waren voor relevante HPV-type(n). Een subgroep van gevaccineerde personen kreeg bovendien 5 jaar na aanvang van de vaccinatie een provocatiedosis Gardasil. Deze personen vertoonden een snelle en sterke anamnestiche respons die de anti-HPV GMT's, waargenomen 1 maand na dosis 3, overschreed.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor vaccins is de evaluatie van farmacokinetisch onderzoek niet vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek naar toxiciteit na een enkele dosis of na herhaalde doses en onderzoeken naar lokale tolerantie duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Bij zwangere ratten induceerde Gardasil na één of meerdere intramusculaire injecties een specifieke antilichaamrespons tegen HPV typen 6, 11, 16 en 18. Tijdens de dracht en mogelijk tijdens het zogen werden de antilichamen tegen alle vier de HPV-typen op de nakomelingen overgedragen. Er waren geen behandelingsgerelateerde effecten op de ontwikkeling, het gedrag, het reproductievermogen of de vruchtbaarheid bij de nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
L-histidine
Polysorbaat 80
Natriumboraat
Water voor injectie

Voor adjuvans, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Door het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren. De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een flacon (Type 1 glas) met stop (met FluroTec bekleed of met Teflon bekleed chloorbutylelastomeer) en flip-off plastic kapje (aluminium klembandje) in een verpakkingsgrootte van 1, 10 of 20.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet worden gebruikt zoals het wordt geleverd; een verdunning of reconstitutie is niet vereist. De volledige aanbevolen dosis van het vaccin moet worden gebruikt.

Goed schudden vóór gebruik. Net vóór toediening moet het vaccin goed worden geschud om de suspensie van het vaccin te behouden.

Vóór toediening moeten parenterale geneesmiddelen visueel op partikeltjes en verkleuring worden gecontroleerd. Gooi het product weg als er partikeltjes aanwezig zijn of als het verkleurd blijkt te zijn. Gebruik van de flacon met een enkelvoudige dosis

Trek de 0,5 ml dosis van het vaccin op uit de flacon met een enkelvoudige dosis met behulp van een steriele naald en injectiespuit zonder bewaarmiddelen, antiseptica of detergentia. Zodra men de flacon met een enkelvoudige dosis heeft aangeprikt, moet het opgetrokken vaccin onmiddellijk worden gebruikt en moet de flacon worden weggegooid.

Verwijdering

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/357/001

EU/1/06/357/002

EU/1/06/357/018

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

20 september 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit
Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer:

Humaan papillomavirus1 type 6 L1 eiwit ^{2,3}	20 microgram
Humaan papillomavirus1 type 11 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus1 type 16 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus1 type 18 L1 eiwit ^{2,3}	20 microgram

¹ Humaan papillomavirus = HPV.

² L1 eiwit in de vorm van virusachtige deeltjes, geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stam 1895)) door recombinant DNA-technologie.

³ geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat adjuvans (225 microgram Al).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

Vóór het schudden kan Gardasil er als een heldere vloeistof met een witte neerslag uit zien. Na goed schudden is Gardasil een witte, troebele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gardasil is een vaccin ter preventie van premaligne genitale laesies (cervicaal, vulvair, vaginaal), baarmoederhalskanker en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van humaan papillomavirus (HPV) typen 6, 11, 16 en 18 (zie rubriek 5.1).

De indicatie is gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid van Gardasil bij volwassen vrouwen van 16 tot en met 26 jaar en op het aantonen van de immunogeniciteit van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige kinderen en adolescenten. Beschermende werkzaamheid is niet geëvalueerd bij mannen (zie rubriek 5.1).

Het gebruik van Gardasil dient te gebeuren in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De primaire vaccinatierreeks bestaat uit 3 afzonderlijke doses van 0,5 ml, toegediend overeenkomstig het volgende schema: 0, 2, 6 maanden.

Als een ander vaccinatieschema noodzakelijk is, dient de tweede dosis ten minste één maand na de eerste dosis te worden toegediend en de derde dosis dient ten minste 3 maanden na de tweede dosis te worden toegediend. De drie doses dienen allemaal binnen een periode van 1 jaar te worden gegeven.

De behoefte aan een booster dosis werd niet vastgesteld.

Jonge kinderen: Gardasil wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 9 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn over de immunogeniciteit, veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.1).

Het vaccin dient door middel van een intramusculaire injectie te worden toegediend. Bij voorkeur wordt het toegediend in de deltaspier van de bovenarm of in het hogere anterolaterale gebied van de dij.

Gardasil mag niet intravasculair worden geïnjecteerd. Subcutane noch intradermale toediening werden bestudeerd en worden dan ook niet aanbevolen (zie rubriek 6.6).

Het is aanbevolen patiënten die een eerste dosis Gardasil krijgen de reeks van 3 doses Gardasil-vaccin toe te dienen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor een van de hulpstoffen.

Personen die na toediening van een dosis Gardasil symptomen ontwikkelen die op overgevoeligheid wijzen, mogen geen volgende doses van Gardasil toegediend krijgen.

Bij personen die aan een acute ernstige ziekte lijden, gepaard gaand met koorts, dient de toediening van Gardasil te worden uitgesteld. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een milde hogere luchtweginfectie of matige koorts, vormt echter geen contra-indicatie voor immunisatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals met alle injecteerbare vaccins, dient adequate medische behandeling direct beschikbaar te zijn voor het geval dat een zeldzame anafylactische reactie optreedt na toediening van het vaccin.

Syncope (flauwvallen) kan optreden na ongeacht welke vaccinatie dan ook, vooral bij adolescenten en jonge volwassenen. Syncope, soms in combinatie met vallen, heeft zich voorgedaan na vaccinatie met Gardasil (zie rubriek 4.8). Daarom zouden gevaccineerde personen tot ongeveer 15 minuten na de toediening van Gardasil nauwlettend geobserveerd moeten worden gehouden.

Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Gardasil niet bij alle gevaccineerden bescherming resulteert.

Gardasil beschermt alleen tegen ziekten die worden veroorzaakt door HPV-typen 6, 11, 16 en 18 en in beperkte mate tegen ziekten die worden veroorzaakt door aan deze typen gerelateerde typen (zie rubriek 5.1). Daarom dient men geschikte voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen te blijven gebruiken.

Van Gardasil werd niet aangetoond dat het een therapeutisch effect heeft. Daarom is het vaccin niet bedoeld voor de behandeling van cervixkanker, hooggradige cervicale, vulvaire en vaginale dysplastische laesies of genitale wratten. Het is ook niet bedoeld ter preventie van progressie van andere vastgestelde HPV-gerelateerde laesies.

Vaccinatie is geen substituut voor de routinematige cervicale screening. Aangezien geen enkel vaccin 100% effectief is en Gardasil geen bescherming biedt tegen alle HPV-types of tegen bestaande HPV-infecties blijft een routinematige cervicale screening uitermate belangrijk en dient deze lokale aanbevelingen te volgen.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Gardasil bij personen met een verzwakte immunrespons. Personen met een verzwakte immunrespons – als gevolg van krachtige immunosuppressieve therapie, een genetische stoornis, een infectie met het Humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of een andere oorzaak – kunnen mogelijk niet reageren op het vaccin.

Dit vaccin dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij personen met trombocytopenie of een bloedstollingsstoornis omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na een intramusculaire toediening.

De duur van bescherming is momenteel niet bekend. Aanhoudende beschermende werkzaamheid werd gedurende 4,5 jaar na voltooiing van de reeks van 3 doses waargenomen. Langere termijn follow-up onderzoeken lopen momenteel (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens rond veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid beschikbaar om de uitwisselbaarheid van Gardasil met andere HPV-vaccins te ondersteunen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor alle klinische onderzoeken werden personen uitgesloten die tijdens de 6 maanden voorafgaand aan de eerste vaccindosis immunoglobuline of producten op basis van bloed hadden gekregen.

Gebruik in combinatie met andere vaccins

De toediening van Gardasil op hetzelfde moment (maar voor geïnjecteerde vaccins op een verschillende injectieplaats) als hepatitis-B-(recombinant) vaccin had geen invloed op de immunorespons op de HPV-typen. Het percentage seroprotectie (het gedeelte van de populatie dat seroprotectief anti-HBs niveau van ≥ 10 mIU/ml bereikt) werd niet beïnvloed (96,5% voor gelijktijdige vaccinatie en 97,5% voor het hepatitis-B-vaccin alleen). De geometrisch gemiddelde anti-HB-antilichaamtiteren waren lager bij gelijktijdige toediening, maar de klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

De gelijktijdige toediening van Gardasil met andere vaccins dan het hepatitis-B-(recombinant) vaccin is niet bestudeerd.

Gebruik in combinatie met hormonale anticonceptiva

In klinische onderzoeken gebruikte 57,5% van de vrouwen (van 16 tot 26 jaar) die Gardasil toegediend kregen een hormonaal anticonceptivum. Het gebruik van hormonale anticonceptiva bleek geen invloed te hebben op de immunorespons op Gardasil.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen specifieke onderzoeken met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma voorafgaand aan de vergunning werd er bij 3.315 vrouwen (vaccin = 1.657 tegenover placebo = 1.658) ten minste één zwangerschap gerapporteerd. Er waren geen verschillen in de typen anomalie of het aantal zwangerschappen met een negatieve uitkomst tussen met Gardasil behandelde proefpersonen en met een placebo behandelde proefpersonen.

Experimenteel onderzoek bij dieren duidt niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

De gegevens over toediening van Gardasil tijdens de zwangerschap gaven geen veiligheidssignaal aan. Deze gegevens zijn echter onvoldoende om het gebruik van Gardasil tijdens de zwangerschap aan te bevelen. Daarom dient vaccinatie te worden uitgesteld tot na de zwangerschap.

Bij moeders die borstvoeding gaven werd tijdens de vaccinatieperiode van de klinische onderzoeken Gardasil of een placebo toegediend. De percentages met bijwerkingen bij de moeders en de zuigelingen die borstvoeding kregen, waren vergelijkbaar tussen de vaccinatie- en de placebogroep. Bovendien was de immunogeniciteit van het vaccin bij moeders die wel borstvoeding gaven vergelijkbaar met de immunogeniciteit bij vrouwen die geen borstvoeding gaven in de periode van

toediening van het vaccin.

Derhalve kan Gardasil worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In 5 klinische onderzoeken (waarvan 4 placebogecontroleerd) kregen proefpersonen Gardasil of een placebo toegediend op de dag van opname in de studie en ongeveer 2 en 6 maanden erna. Er waren weinig proefpersonen (0,2%) die de deelname aan de studie vanwege bijwerkingen hebben stopgezet. De veiligheid werd geëvalueerd in ofwel de hele studiepopulatie (4 onderzoeken) of in een vooraf bepaalde subgroep (één studie) van de studiepopulatie met behulp van een vaccinatierapportagekaart (VRK) gedurende 14 dagen na elke injectie met Gardasil of een placebo. De proefpersonen die aan de hand van een VRK werden gevolgd omvatten 6.160 proefpersonen (5.088 vrouwen van 9 tot 26 jaar en 1.072 mannen van 9 tot 15 jaar bij opname in de klinische studie) die Gardasil kregen en 4.064 proefpersonen die een placebo kregen.

De volgende vaccingerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij personen die Gardasil kregen bij een frequentie van ten minste 1,0% en ook bij een grotere frequentie dan waargenomen bij personen die een placebo kregen. Ze worden gerangschikt volgens frequentie aan de hand van de volgende conventie:

[Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen]

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: pyrexia.

Zeer vaak: op de injectieplaats: erytheem, pijn, zwelling.

Vaak: op de injectieplaats: kneuzing, pruritus.

Bovendien werden in klinische onderzoeken bijwerkingen waargenomen, waarvan de studieonderzoeker oordeelde dat die vaccin- of placebo-gerelateerd waren, in frequenties van minder dan 1%.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer zelden: bronchospasme.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: urticaria.

Zeven gevallen (0,06%) van urticaria werden gerapporteerd in de Gardasil-groep en 17 gevallen (0,18%) werden waargenomen in de adjuvant bevattende placebogroep.

In de klinische onderzoeken rapporteerden personen in de Veiligheids Populatie geen nieuwe medische condities gedurende de follow-up van 4 jaar. Onder 11.778 personen die Gardasil en 9.686 personen die een placebo ontvingen, werden 28 gevallen van niet-specifieke artritis/athropathie gerapporteerd; 20 in de Gardasil groep en 8 in de placebogroep.

Post-marketing ervaring

Post-marketing bijwerkingen zijn spontaan gerapporteerd voor Gardasil en worden hierboven niet vermeld.

Aangezien deze gebeurtenissen vrijwillig werden gerapporteerd, vanuit een populatie van onbekende

omvang, is het niet mogelijk een betrouwbare schatting te maken van de frequentie ervan of van alle gebeurtenissen een oorzakelijke reactie met de vaccinblootstelling vast te stellen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen: overgevoelighedsreacties, met anafylactische/anafylactoïde reacties.

Zenuwstelselaandoeningen: syndroom van Guillain-Barré, duizeligheid, hoofdpijn, syncope soms gepaard gaand met tonisch-klonische bewegingen.

Maagdarmstelselaandoeningen: misselijkheid, braken.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: arthralgie, myalgie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie, vermoeidheid, malaise.

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen gerapporteerd met toediening van hogere doses Gardasil dan aanbevolen.

Over het algemeen was het gerapporteerde bijwerkingenprofiel bij overdosering vergelijkbaar met dat bij de aanbevolen enkelvoudige doses van Gardasil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: viraal vaccin, ATC-code: J07BM01

Werkingsmechanisme

Gardasil is een niet-infectieus recombinant quadrivalent vaccin met adjuvant, bereid van de sterk gezuiverde virusachtige deeltjes (VLP's) van het belangrijkste capside-L1-eiwit van HPV type 6, 11, 16 en 18. De VLP's bevatten geen viraal DNA, ze kunnen geen cellen infecteren, reproduceren of een ziekte veroorzaken.

HPV infecteert enkel mensen, maar onderzoek bij dieren met analoge papillomavirussen doet veronderstellen dat de werkzaamheid van LI VLP-vaccins gemedieerd wordt door de ontwikkeling van een humorale immunrespons.

HPV 16 en HPV 18 zijn naar schatting verantwoordelijk voor 70% van de cervicale kankers; 80% van de adenocarcinomen in situ (AIS); 45-70% van de hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN 2/3); 25% van de laaggradige cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN 1); ongeveer 70% van de HPV-gerelateerde hooggradige vulvaire (VIN2/3) en vaginale (VaIN 2/3) intra-epitheliale neoplasieën. HPV 6 en 11 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 90% van de genitale wratten en 10% van de laaggradige cervicale intra-epitheliale neoplasieën (CIN 1). CIN 3 en AIS zijn aanvaard als onmiddellijke voorstadia van invasieve cervicale kanker.

De term 'pre-maligne genitale laesies' in rubriek 4.1 komt overeen met hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN 2/3), hooggradige vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN 2/3) en hooggradige vaginale intra-epitheliale neoplasie (VaIN 2/3).

Klinische onderzoeken

De werkzaamheid van Gardasil werd beoordeeld in 4 placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase II en III klinische onderzoeken, met in totaal 20.541 vrouwen van 16 tot 26 jaar

oud, die werden geïncludeerd en gevaccineerd zonder voorafgaande screening op de aanwezigheid van HPV-infectie.

De primaire werkzaamheidseindpunten omvatten HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde vulvaire en vaginale laesies (genitale wratten, VIN, VaIN) en CIN van welke graad dan ook (Protocol 013, FUTURE I), HPV 16- of 18-gerelateerde CIN 2/3 en AIS (Protocol 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie (Protocol 007) en HPV 16-gerelateerde persisterende infectie (Protocol 005).

De werkzaamheidsresultaten worden voorgesteld voor de gecombineerde analyse van studieprotocollen. De werkzaamheid op HPV 16/18-gerelateerde CIN 2/3 of AIS is gebaseerd op gegevens van de protocollen 005 (enkel eindpunten voor 16), 007, 013 en 015. De werkzaamheid op alle andere eindpunten is gebaseerd op de protocollen 007, 013 en 015. De mediane duur van de follow-up voor deze studies was 4,0, 3,0, 3,0 en 3,0 jaar voor respectievelijk protocol 005, protocol 007, protocol 013 en protocol 015. De mediane duur van de follow-up voor de gecombineerde protocollen (005, 007, 013 en 015) was 3,6 jaar. De resultaten van individuele studies ondersteunen de resultaten van de gecombineerde analyse. Gardasil was werkzaam tegen HPV-ziekte veroorzaakt door elk van de vier HPV-vaccintypes. Op het einde van de studie werden de proefpersonen geïncludeerd in de twee fase-III-studies (protocol 013 en protocol 015) en kregen ze follow-up maximaal 4 jaar (mediaan 3,7 jaar).

Cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN) graad 2/3 (matige tot hooggradige dysplasie) en adenocarcinoom in situ (AIS) werden in de klinische onderzoeken als een surrogaatmarker voor cervixkanker gebruikt.

Profylactische werkzaamheid tegen vaccin HPV-typen (HPV 6, 11, 16 en 18)

De primaire werkzaamheidsanalyses met betrekking tot de vaccin HPV-typen (HPV 6, 11, 16 en 18) werden uitgevoerd in de “per-protocol efficacy” (PPE) populatie, (n = alle 3 de vaccinaties binnen 1 jaar na opname in de studie, geen grote afwijkingen van het protocol en zonder blootstelling aan het (de) relevante HPV-type(n) voorafgaand aan dosis één en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7)). De werkzaamheid werd vanaf het bezoek van maand 7 gemeten. Over het geheel genomen was 73% van de personen bij opname in de studie aan geen enkele van de 4 HPV-typen blootgesteld (PCR-negatief en seronegatief).

Werkzaamheid bij personen die niet aan het (de) relevante HPV-type(n) van het vaccin waren blootgesteld

De werkzaamheidsresultaten voor de relevante eindpunten die werden geanalyseerd na 2 jaar en aan het einde van de studie (mediane duur van follow-up = 3,6 jaar) in de “per-protocol” populatie worden voorgesteld in Tabel 1.

In een aanvullende analyse werd de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 16/18-gerelateerde CIN 3 en AIS beoordeeld.

Tabel 1: Analyse van de werkzaamheid van Gardasil tegen hooggradige cervicale laesies in de PPE-populatie

	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid na 2 jaar (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid aan het einde van de studie (95% CI)
	Aantal gevallen	Aantal gevallen		Aantal gevallen	Aantal gevallen	
	Aantal patiënten*	Aantal patiënten*		Aantal patiënten*	Aantal patiënten*	
HPV 16/18-gerelateerde CIN 2/3 of AIS	0 8487	53 8460	100.0 (92.9, 100.0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
HPV 16/18-gerelateerde CIN 3	0 8487	29 8460	100 (86.5, 100.0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
HPV 16/18-gerelateerde AIS	0 8487	6 8460	100 (14.8, 100.0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

*Aantal patiënten met minstens één follow-up bezoek na maand 7.

**Op basis van virologisch bewijs is dit geval van CIN 3 bij een patiënt met chronische HPV 52-infectie wellicht oorzakelijk verbonden met HPV 52. Bij slechts 1 van de 11 stalen werd HPV 16 gevonden (in maand 32,5) en HPV 16 werd niet opgespoord in weefsel dat tijdens een LEEP (Loop Electro-Excision Procedure) werd weggenomen. In het tweede CIN 3-geval waargenomen bij een patiënt geïnfecteerd met HPV 51 op dag 1 (in 2 van 9 monsters) werd HPV 16 gedetecteerd bij een biopsie in maand 51 (in 1 van 9 monsters) en werd HPV 56 gedetecteerd in 3 van 9 monsters in maand 52 in weefsel dat tijdens LEEP werd uitgesneden.

***Patiënten kregen follow-up gedurende maximaal 4 jaar (mediaan 3,6 jaar)

Opmerking: Punt-schattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn aangepast volgens persoon – tijd van de follow-up.

Op het einde van de studie en in de gecombineerde protocollen

Bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde CIN 1 95,9% (95% CI: 91,4, 98,4)

Bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde CIN (1, 2, 3) of AIS 96,0 % (95% CI: 92,3, 98,2)

Bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VIN2/3 en VaIN 2/3 respectievelijk 100 % (95% CI: 67,2, 100) en 100% (95% CI: 55,4, 100)

De werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde genitale wratten bedroeg 98,8% (95% CI: 95,4,99,9) in de gecombineerde protocollen na 3 jaar.

In Protocol 012 bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen de zesmaandelijke definitie van persisterende infectie [positieve monsters bij twee of meer opeenvolgende bezoeken met een tussenpoze van 6 maanden (\pm 1 maand) of langer] met betrekking tot HPV 16 98,7% (95% CI: 95,1, 99,8) en 100,0% (95% CI: 93,2, 100) voor HPV 18, na een follow-up tot 4 jaar (gemiddeld 3,6 jaar). Voor de twaalfmaandelijke definitie van persisterende infectie bedroeg de werkzaamheid met betrekking tot HPV 16 100,0 % (95% CI: 93,9, 100,0) en 100,0 % (95% CI: 79,9, 100,0) voor HPV 18.

De werkzaamheid bij personen met tekenen van HPV 6, 11, 16 of 18-gerelateerde infectie of aandoening op dag 1

Er was geen bewijs van bescherming tegen een ziekte veroorzaakt door vaccin HPV-typen waarvoor de proefpersonen op dag 1 PCR-positief waren. Personen die reeds vóór vaccinatie een infectie met één of meer vaccingerelateerde HPV-typen hadden, waren beschermd tegen een klinische aandoening veroorzaakt door de overige HPV-typen.

Werkzaamheid bij personen met of zonder voorafgaande infectie met HPV 6, 11, 16 of 18

De aangepaste intention to treat (ITT)-populatie bevatte vrouwen ongeacht hun HPV-status bij de aanvang op dag 1 die tenminste 1 vaccinatie kregen, en bij wie het tellen van de gevallen startte op 1 maand na dosis 1. Deze populatie benadert de algemene populatie van vrouwen met betrekking tot prevalentie van HPV-infectie op ziekte bij opname in de studie. De resultaten worden samengevat in Tabel 2.

Tabel 2: Werkzaamheid van Gardasil tegen hooggradige cervicale laesies in de aangepaste ITT-populatie met vrouwen ongeacht hun HPV status bij aanvang

	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid** Na 2 jaar (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid** aan het einde van de studie (95% CI)
	Aantal gevallen	Aantal gevallen		Aantal gevallen	Aantal gevallen	
	Aantal patiënten*	Aantal patiënten*		Aantal patiënten*	Aantal patiënten*	
HPV 16- of HPV 18- gerelateerde CIN 2/3 of AIS	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	255 9897	51,8 (41,1, 60,7)
HPV 16/18- gerelateerde CIN 3	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	162 9897	46,0 (31,0, 57,9)
HPV 16/18- gerelateerde AIS	5 9831	11 9896	54,3 (<0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0, 87,3)

*Aantal patiënten met minstens één follow-up bezoek 30 dagen na Dag 1

**Percentage werkzaamheid is berekend uit de gecombineerde protocollen. De werkzaamheid voor HPV 16/18-gerelateerde CIN 2/3 of AIS is gebaseerd op gegevens uit de protocollen 005 (enkel 16-gerelateerde eindpunten), 007, 013, en 015.

Patiënten kregengedurende maximaal 4 jaar follow-up (mediaan 3,6 jaar) gevolgd

Opmerking: De puntschattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn aangepast volgens persoon – tijd van follow-up.

De werkzaamheid tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VIN 2/3 bedroeg 73,3% (95% CI: 40,3, 89,4), op HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VaIN 2/3 bedroeg 85,7% (95% CI: 37,6, 98,4), en tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde genitale wratten bedroeg 80,3% (95% CI: 73,9, 85,3) in de gecombineerde protocollen aan het einde van de studie.

Over het geheel genomen had 12% van de gecombineerde studiepoulatie op dag 1 een abnormale Pap-test die CIN suggereerde. Bij de patiënten met een abnormale Pap-test op dag 1 die niet aan de relevante HPV-typen van het vaccin waren blootgesteld op dag 1 bleef de werkzaamheid van het vaccin hoog. Bij patiënten met een abnormale Pap-test op dag 1 die reeds een besmetting hadden met de relevante HPV-typen van het vaccin op dag 1 werd geen werkzaamheid van het vaccin waargenomen.

Bescherming tegen de totale ziekte-last van cervicale HPV-ziekte bij 16- tot en met 26-jarige vrouwen

De impact van Gardasil tegen het totale risico van cervicale HPV-ziekte (d.w.z. aandoening veroorzaakt door welk HPV-type dan ook) werd beoordeeld vanaf 30 dagen na de eerste dosis bij 17.599 patiënten die werden opgenomen in de twee fase-III-werkzaamheidsstudies (protocollen 013 en 015). Van de patiënten die naïef waren voor 14 veel voorkomende HPV-typen en een negatieve Pap-test hadden op dag 1, verminderde de toediening van Gardasil de incidentie van CIN 2/3 of AIS veroorzaakt door vaccin-gerelateerde en niet-vaccingerelateerde HPV types met 42,7% (95% CI: 23,7, 57,3) en genitale wratten met 82,8% (95% CI: 74,3, 88,8) aan het einde van de studie.

In de aangepaste ITT-populatie was het voordeel van het vaccin met betrekking tot de algemene incidentie van CIN 2/3 of AIS (veroorzaakt door welk HPV-type dan ook) en van genitale wratten veel lager, met een verlaging van respectievelijk 18,4% (95% CI: 7,0, 28,4) en 62,5% (95% CI: 54,0, 69,5)

aangezien Gardasil geen effect heeft op het verloop van infecties of aandoeningen die aanwezig zijn bij de start van de vaccinatie.

Impact op definitieve cervicale therapieprocedures

De impact van Gardasil op de cijfers van definitieve cervicale therapieprocedures ongeacht de oorzakelijke HPV-types werd beoordeeld in 18.150 patiënten die werden opgenomen in protocol 007, protocol 013 en 015. Bij de HPV-naïeve populatie (naïef ten opzichte van 14 veel voorkomende HPV-types en met een negatieve Pap-test op dag 1) verminderde Gardasil het aandeel vrouwen die een definitieve cervicale therapieprocedure ondergingen (Loop Electro-Excision Procedure of Cold-Knife Conization) met 41,9% (95% CI: 27,7; 53,5) aan het einde van de studie. In de ITT-populatie bedroeg de overeenkomstige vermindering 23,9% (95% CI: 15,2, 31,7).

Kruisbeschermende werkzaamheid

De werkzaamheid van Gardasil tegen CIN (elke graad) en CIN 2/3 of AIS veroorzaakt door 10 niet-vaccin HPV-typen die structureel gerelateerd zijn aan HPV 16 of HPV 18 (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), werd beoordeeld in de gecombineerde Fase-III-werkzaamheidsdatabase (N=17.599) na een mediane follow-up van 3,7 jaar (einde van de studie). De werkzaamheid tegen ziekte- eindpunten veroorzaakt door vooraf gespecificeerde combinaties van niet-vaccin HPV-typen, werd gemeten. Het onderscheidend vermogen (power) van deze studies was niet zodanig dat de werkzaamheid tegen ziekte veroorzaakt door deze individuele HPV-typen hiermee kon worden beoorde.

De primaire analyse werd uitgevoerd in type-specifieke populaties waarin vrouwen negatief moesten zijn voor het geanalyseerde type, maar wel positief konden zijn voor andere HPV-typen (96% van de totale populatie). De primaire analyse na 3 jaar was niet statistisch significant voor alle vooraf gespecificeerde eindpunten. De uiteindelijke resultaten aan het einde van de studie voor de gecombineerde incidentie van CIN 2/3 of AIS in deze populatie na een mediane follow-up van 3,7 jaar worden weergegeven in tabel 3. Voor samengestelde eindpunten werd een statistisch significante werkzaamheid tegen HPV-typen die fylogenetisch gerelateerd zijn aan HPV 16 (primair HPV 31) vastgesteld, terwijl voor HPV-typen die fylogenetisch gerelateerd zijn aan HPV 18 (met inbegrip van HPV 45) geen statistisch significante werkzaamheid werd vastgesteld. Voor de 10 individuele HPV-typen werd alleen statistische significantie voor HPV 31 bereikt.

Tabel 3: Resultaten voor CIN 2/3 of AIS bij typespecifieke HPV-naïeve patiënten † (resultaten aan het einde van de studie)

Naïef voor ≥ 1 HPV Type				
Samengesteld eindpunt	Gardasil	Placebo	% Werkzaamheid	95% CI
	gevallen	gevallen		
(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 HPV-typen niet in vaccin	162	211	23,0%	5,1, 37,7
HPV-16-gerelateerde typen (A9-soorten)	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 gerelateerde types (A7-soorten)	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-soorten (HPV 51)	34	41	16,3%	<0, 48,5 [†]
A6-soorten (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0, 32,5 [†]
† De studies waren niet opgezet om de werkzaamheid tegen ziekte veroorzaakt door individuele HPV-types vast te stellen.				
‡ De werkzaamheid was gebaseerd op vermindering van aantallen HPV 31-gerelateerde CIN 2/3 of AIS				
§ De werkzaamheid was gebaseerd op vermindering van aantallen HPV 31-, 33-, 52- en 58-gerelateerde CIN 2/3 of AIS				
Omvat assay-geïdentificeerde niet-vaccin HPV-types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59.				

Immunogeniciteit

Testen om de immuunrespons te meten

Er is geen minimaal antilichaamniveau geassocieerd met de bescherming geïdentificeerd voor HPV-vaccins.

De immunogeniciteit van Gardasil werd beoordeeld bij 8.915 (Gardasil n = 4.666; placebo n = 4.249) vrouwen van 18 tot 26 jaar en 3.400 vrouwelijke (Gardasil n = 1.471; placebo n = 583) en mannelijke (Gardasil n = 1.071; placebo n = 275) adolescenten van 9 tot 17 jaar.

Typespecifieke immunoassays, “competitive Luminex-based immunoassay” (cLIA) met typespecifieke standaarden werden gebruikt om de immunogeniciteit voor elk type van het vaccin te beoordelen. Deze test meet antilichamen tegen een enkel neutraliserend epitoom voor elk afzonderlijk HPV-type.

Immuunrespons op Gardasil

In de klinische studies werden 99,9%; 99,8%; 99,8% en 99,6% van de personen die Gardasil kregen seropositief bij alle geteste leeftijdsgroepen voor respectievelijk anti-HPV-6, anti-HPV-11, anti-HPV-16 en anti-HPV-18 1 maand na dosis 3. Bij alle geteste leeftijdsgroepen induceerde Gardasil hoge geometrische gemiddelde titers (GMT's) voor anti-HPV na 1 maand na dosis 3.

Anti-HPV-niveaus bij placebopersonen bij wie een HPV-infectie met succes werd behandeld (seropositief en PCR-negatief) waren aanzienlijk lager dan deze die door het vaccin waren geïnduceerd. Bovendien bleven anti-HPV-niveaus bij gevaccineerde patiënten op of boven serostatus cut-off tijdens de follow-up op lange termijn van de fase III-onderzoeken (zie hierna bij Persistentie).

Overbrugging van de werkzaamheid van Gardasil van jonge volwassen vrouwen naar jonge adolescenten

In een klinisch onderzoek (Protocol 016) werd de immunogeniciteit van Gardasil bij 10- tot en met 15-jarige jongens en meisjes vergeleken met die bij 16- tot en met 23-jarige adolescenten en jonge vrouwen. In de vaccingroep werd 99,1 tot en met 100% seropositief voor alle vaccin-serotypen 1 maand na dosis 3.

Tabel 4 vergelijkt de anti HPV 6, 11, 16 en 18 GMTs 1 maand post-dosis 3 bij 9- tot en met 15-jarige jongens en meisjes met die bij 16- tot en met 26-jarige jonge vrouwen.

Tabel 4: Immunogeniciteits overbrugging tussen 9 tot en met 15 jarige mannelijke en vrouwelijke personen en 16 tot en met 26 jarige volwassen vrouwen (Per Protocol populatie), gemeten met cLIA

	9 t/m 15 jarige jongens (Protocol 016 en 018)		9 t/m 15 jarige meisjes (Protocol 016 en 018)		16 t/m 26 jarige vrouwen (Protocol 013 en 015)	
	N	GMT (95% betrouwbaar- heidsinterval)	n	GMT (95% betrouwbaar- heidsinterval)	n	GMT (95% betrouwbaar- heidsinterval)
HPV 6	883	1038 (975, 1106)	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	884	1387 (1299, 1481)	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	881	6053 (5999, 6543)	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	886	1356 (1253, 1469)	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)
GMT – geometrische gemiddelde titer in mMU/ml (mMU = milli-Merck eenheden)						

Anti-HPV-reacties op maand 7 bij 9- tot en met 15-jarige meisjes en jongens waren niet inferieur ten opzichte van anti-HPV-responsen bij 16- tot en met 26-jarige jonge vrouwen bij wie de werkzaamheid werd vastgesteld in de fase III-onderzoeken. Immunogeniciteit was gerelateerd aan de leeftijd en de anti-HPV-niveaus op maand 7 waren significant hoger bij personen jonger dan 12 jaar dan bij personen ouder dan 12 jaar.

Op basis van deze immunogeniciteitsoverbrugging wordt de werkzaamheid van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige meisjes afgeleid.

De immunogeniciteit en veiligheid van Gardasil zijn aangetoond bij 9- tot 15-jarige jongens. Beschermende werkzaamheid werd niet geëvalueerd bij mannen.

Persistentie

In een Protocol 007 piekende anti-HPV 6, 11, 16, 18 GMT's werden waargenomen op maand 7. De GMT's daalden tot en met maand 24 en vervolgens stabiliseerden ze tot ten minste maand 60. De exacte duur van immuniteit na een reeks van 3 doses werd niet vastgesteld.

In fase-III- studies was aan het einde van de studie 90%, 95%, 98% en 60% van de proefpersonen die Gardasil kregen in de 'per-protocol' immunogeniciteitspopulatie seropositief voor respectievelijk anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti HPV 18. Proefpersonen die seronegatief waren voor anti-HPV 6, 11, 16, 18 in de cLIA aan het einde van de studie nog steeds waren beschermd tegen klinische ziekte.

Bewijs voor een anamnestiche reacties (immuunheugen)

Bewijs van een anamnestiche respons werd waargenomen bij gevaccineerde personen die voorafgaand aan de vaccinatie seropositief waren voor relevante HPV-type(n). Een subgroep van gevaccineerde personen kreeg bovendien 5 jaar na aanvang van de vaccinatie een provocatiedosis Gardasil. Deze personen vertoonden een snelle en sterke anamnestiche respons die de anti-HPV GMT's waargenomen 1 maand na dosis 3, overschreed.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor vaccins is de evaluatie van farmacokinetische onderzoeken niet vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek naar toxiciteit na een enkele dosis en na herhaalde doses en onderzoek naar lokale tolerantie duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Bij zwangere ratten induceerde Gardasil na één of meerdere intramusculaire injecties een specifieke antilichaamrespons tegen HPV typen 6, 11, 16 en 18. Tijdens de dracht en mogelijk tijdens het zogen werden de antilichamen tegen alle vier de HPV-typen op de nakomelingen overgedragen. Er waren geen behandelingsgerelateerde effecten op de ontwikkeling, het gedrag, het reproductievermogen of de vruchtbaarheid bij de nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
L-histidine
Polysorbaat 80
Natriumboraat
Water voor injectie

Voor adjuvans, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Door het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een voorgevulde injectiespuit (Type 1 glas) met zuigerstop (met gesiliconeerd FluroTec bekleed broombutylelastomeer of niet-bekleed chloorbutylelastomeer) en kapje (broombutyl) voor de tip met (veiligheids)middel ter bescherming tegen de naald, zonder naald of met één of twee naald(en) – verpakkingsgrootte van 1, 10 of 20.

0,5 ml suspensie in een voorgevulde injectiespuit (Type 1 glas) met zuigerstop (met gesiliconeerd FluroTec bekleed broombutylelastomeer of niet-bekleed chloorbutylelastomeer) en kapje (broombutyl) voor de tip zonder (veiligheids)middel ter bescherming tegen de naald, zonder naald(en) of met één of twee naald(en) – verpakkingsgrootte van 1, 10 of 20.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Gardasil is beschikbaar in een voorgevulde spuit, gebruiksklaar voor intramusculaire (IM)

injectie, bij voorkeur in de buurt van de driehoeksspier van de bovenarm.

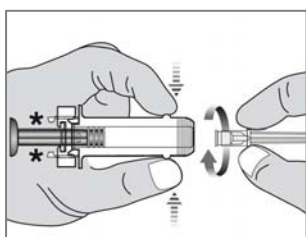
- Indien het pakket 2 naalden van verschillende lengte bevat, moet u op basis van de grootte en het gewicht van uw patiënt de juiste naald kiezen, zodat de IM-toediening correct verloopt.
- Parenterale geneesmiddelen moeten voor de toediening visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Gooi het product weg als u deeltjes of een verkleuring vaststelt. Eventuele ongebruikte producten of afvalmateriaal moeten volgens de plaatselijke voorschriften worden weggegooid.

Gebruik van de voorgevulde spuit met naaldbeschermingskapje.

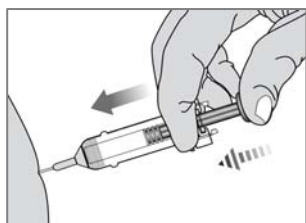
Het naaldbeschermingskapje is een plastic cilinder (naaldbeschermingskap) die voordat de dosis wordt toegediend over het reservoir zit. Het naaldbeschermingskapje bedekt de naald na het injecteren om letsel door naaldprikken te voorkomen. Wanneer de injectie volledig wordt toegediend en de zuiger helemaal ingedrukt wordt, zet de zuiger de activeringsclips in werking. Wanneer u de zuiger loslaat, schuift de plastic cilinder snel over de naald. Indien in het pakket geen naald zit, moet u een naald van maximaal 25 mm lengte gebruiken, zodat het naaldbeschermingskapje de naald volledig kan bedekken.

Waarschuwing: u moet contact met de activeringsclips op het voorwerp vóór het beëindigen van de injectie vermijden (aangeduid met asterisken * in de eerste illustratie) zodat het hulpmiddel ter bescherming tegen de naald niet voortijdig in werking treedt.

Opmerking: Zorg ervoor dat de luchtbel uit de spuit is vóór u injecteert. De labels kunnen pas worden verwijderd nadat het vaccin is toegediend en het naaldbeschermingskapje over de naald geschoven is.

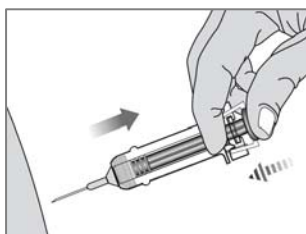


Vóór gebruik goed schudden. Verwijder het kapje van het uiteinde van de spuit en van de naald. Schroef de naald rechtsonder op de cilinder van de spuit en druk daarbij op de 2 plastic bolletjes tot de naald stevig op de spuit vastzit.

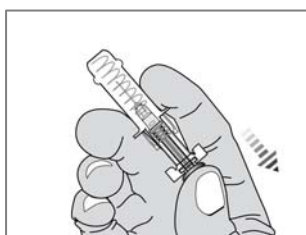


Verwijder de naaldbescherming. Injecteer de **volledige dosis** door de zuiger traag vooruit te duwen tot hij niet meer verder kan.

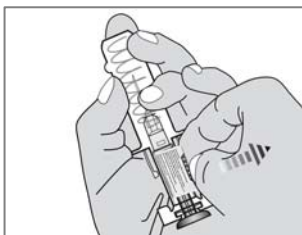
Opmerking: Verminder de druk op de zuiger niet.



Terwijl u druk op de zuiger blijft uitoefenen, haalt u de spuit uit de spier van de patiënt.



Laat de zuiger voorzichtig los. Het naaldbeschermingskapje schuift snel over de naald.



Om de afneembare labels te verwijderen, draait u aan de zuiger tot een gekleurd strookje verschijnt. Trek aan het gekleurde strookje en blijf ondertussen indien nodig aan de zuiger draaien.

Voor het gebruik van de voorgevulde spuit zonder naaldbeveiligingskap

Vóór gebruik goed schudden. Bevestig de naald door rechtsom te draaien tot de naald stevig op de spuit vastzit. Dien de volledige dosis toe volgens het standaardprotocol.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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/1/06/357/009
EU/1/06/357/010
EU/1/06/357/011
EU/1/06/357/012
EU/1/06/357/013
EU/1/06/357/014
EU/1/06/357/015
EU/1/06/357/016
EU/1/06/357/017
EU/1/06/357/019
EU/1/06/357/020
EU/1/06/357/021

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

20 september 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E)
BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S)VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van het (de) biologisch werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en)

Merck & Co., INC
Sumneytown Pike
P.O.Box 4
West Point
PA 19486
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Geneesmiddelenbewaking

De houder van een handelsvergunning moet garanderen dat het systeem van geneesmiddelenbewaking, zoals beschreven in versie 1 (gedateerd oktober 2005) voorgesteld in module 1.8.1. van de aanvraag voor de handelsvergunning, opgesteld is en functioneert voor en tijdens de periode van commercialisatie.

Risk Management Plan

De houder van een handelsvergunning verbindt zich ertoe om de studies en bijkomende activiteiten in verband met geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals gedetailleerd in het Geneesmiddelenbewakingsplan, zoals overeengekomen in versie 2 (gedateerd augustus 2007) van het

Risk Management Plan (RMP) voorgesteld in module 1.8.2. van de aanvraag voor de handelsvergunning en elke daaropvolgende update(s) van het RMP overeengekomen door het CHMP.

Zoals gemeld in de richtlijnen van het CHMP over Risk Management Systemen voor geneesmiddelen voor humaan gebruik, moet de update van het RMP op hetzelfde moment ingediend worden als de volgende Periodic Safety Update Report (PSUR). Daarenboven moet een update van het RMP ingediend worden:

- Wanneer nieuwe informatie met een mogelijke weerslag op huidige Veiligheids Specificaties, Geneesmiddelenbewakingsplan of risico-minimalisatie activiteiten wordt verkregen
- Binnen de 60 dagen van het bereiken van een belangrijke mijlpaal (geneesmiddelenbewaking of risico-minimalisatie)
- Op verzoek van EMEA

Officiële partijvrijgifte: overeenkomstig artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EC als aangepast zal de officiële partijvrijgifte worden uitgevoerd door een laboratorium van de Staat of een daartoe aangewezen laboratorium.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TEKST BUITENVERPAKKING
Gardasil, suspensie voor injectie – flacon met enkelvoudige dosis, verpakking van 1, 10, 20**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil, suspensie voor injectie
Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

1 dosis (0,5 ml) bevat:
HPV type 6 L1 eiwit 20 µg
HPV type 11 L1 eiwit 40 µg
HPV type 16 L1 eiwit 40 µg
HPV type 18 L1 eiwit 20 µg

geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat (225 µg Al).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, L-histidine, polysorbaat 80, natriumboraat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie
1 dosis in flacon, 0,5 ml.
10 enkelvoudige doses in flacon, elk 0,5 ml.
20 enkelvoudige doses in flacon, elk 0,5 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair (i.m.) gebruik.
Goed schudden vóór gebruik.
Vóór gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/357/001 – verpakking van 1
EU/1/06/357/002 – verpakking van 10
EU/1/06/357/018 – verpakking van 20

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
TEKST FLACONETIKET**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gardasil, suspensie voor injectie.
i.m. gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJJ

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis, 0,5 ml.

6. OVERIGE

Sanofi Pasteur MSD SNC

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TEKST BUITENVERPAKKING**

Gardasil, suspensie voor injectie – voorgevulde injectiespuit zonder naald, verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil, suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.
Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

1 dosis (0,5 ml) bevat:

HPV type 6 L1 eiwit	20 µg
HPV type 11 L1 eiwit	40 µg
HPV type 16 L1 eiwit	40 µg
HPV type 18 L1 eiwit	20 µg

geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat (225 µg Al).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, L-histidine, polysorbaat 80, natriumboraat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.
1 dosis, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml zonder naald.
10 enkelvoudige doses, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml zonder naald .
20 enkelvoudige doses, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml zonder naald .

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair (i.m.) gebruik.
Goed schudden vóór gebruik.
Vóór gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectiespuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/357/003 – verpakking van 1
EU/1/06/357/004 – verpakking van 10
EU/1/06/357/019 – verpakking van 20

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TEKST BUITENVERPAKKING**

Gardasil, suspensie voor injectie – voorgevulde injectiespuit met 1 naald, verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil, suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.
Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

1 dosis (0,5 ml) bevat:

HPV type 6 L1 eiwit	20 µg
HPV type 11 L1 eiwit	40 µg
HPV type 16 L1 eiwit	40 µg
HPV type 18 L1 eiwit	20 µg

geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat (225 µg Al).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, L-histidine, polysorbaat 80, natriumboraat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.

1 dosis, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met 1 naald.

10 enkelvoudige doses, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met elk 1 naald.

20 enkelvoudige doses, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met elk 1 naald.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair (i.m.) gebruik.

Goed schudden vóór gebruik.

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectiespuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/357/005 – verpakking van 1
EU/1/06/357/006 – verpakking van 10
EU/1/06/357/020 – verpakking van 20

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TEKST BUITENVERPAKKING**

Gardasil, suspensie voor injectie – voorgevulde injectiespuit met 2 naalden, verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil, suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.
Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

1 dosis (0,5 ml) bevat:

HPV type 6 L1 eiwit	20 µg
HPV type 11 L1 eiwit	40 µg
HPV type 16 L1 eiwit	40 µg
HPV type 18 L1 eiwit	20 µg

geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat (225 µg Al).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, L-histidine, polysorbaat 80, natriumboraat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.

1 dosis, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met 2 naalden.

10 enkelvoudige doses, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met elk 2 naalden.

20 enkelvoudige doses, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met elk 2 naalden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair (i.m.) gebruik.

Goed schudden vóór gebruik.

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectiespuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/357/007 – verpakking van 1
EU/1/06/357/008 – verpakking van 10
EU/1/06/357/021 – verpakking van 20

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TEKST BUITENVERPAKKING**

Gardasil, suspensie voor injectie – voorgevulde injectiespuit met veiligheidsmiddel ter bescherming tegen de naald zonder naalden, verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil, suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.
Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

1 dosis (0,5 ml) bevat:

HPV type 6 L1 eiwit	20 µg
HPV type 11 L1 eiwit	40 µg
HPV type 16 L1 eiwit	40 µg
HPV type 18 L1 eiwit	20 µg

geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat (225 µg Al).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, L-histidine, polysorbaat 80, natriumboraat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.

1 dosis, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met beschermingsmiddel tegen de naald en zonder naalden.

10 enkelvoudige doses, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met beschermingsmiddel tegen de naald en zonder naalden.

20 enkelvoudige doses, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met beschermingsmiddel tegen de naald en zonder naalden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair (i.m.) gebruik.
Goed schudden vóór gebruik.
Vóór gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

De injectiespuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/357/009 – verpakking van 1
EU/1/06/357/010 – verpakking van 10
EU/1/06/357/011 – verpakking van 20

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TEKST BUITENVERPAKKING**

Gardasil, suspensie voor injectie – voorgevulde injectiespuit met veiligheidsmiddel ter bescherming tegen de naald met 1 naald, verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil, suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.
Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 dosis (0,5 ml) bevat:

HPV type 6 L1 eiwit	20 µg
HPV type 11 L1 eiwit	40 µg
HPV type 16 L1 eiwit	40 µg
HPV type 18 L1 eiwit	20 µg

geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat (225 µg Al).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, L-histidine, polysorbaat 80, natriumboraat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.
1 dosis, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met beschermingsmiddel tegen de naald en 1 naald.
10 enkelvoudige doses, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met beschermingsmiddel tegen de naald en elk 1 naald.
20 enkelvoudige doses, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met beschermingsmiddel tegen de naald en elk 1 naald.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair (i.m.) gebruik.
Goed schudden vóór gebruik.
Vóór gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

De injectiespuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/357/012 – verpakking van 1
EU/1/06/357/013 – verpakking van 10
EU/1/06/357/014 – verpakking van 20

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TEKST BUITENVERPAKKING**

Gardasil, suspensie voor injectie – voorgevulde injectiespuit met veiligheidsmiddel ter bescherming tegen de naald met 2 naalden, verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil, suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.
Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 dosis (0,5 ml) bevat:

HPV type 6 L1 eiwit	20 µg
HPV type 11 L1 eiwit	40 µg
HPV type 16 L1 eiwit	40 µg
HPV type 18 L1 eiwit	20 µg

geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat (225 µg Al).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, L-histidine, polysorbaat 80, natriumboraat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.
1 dosis, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met beschermingsmiddel tegen de naald en 2 naalden.
10 enkelvoudige doses, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met beschermingsmiddel tegen de naald en elk 2 naalden.
20 enkelvoudige doses, voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml met beschermingsmiddel tegen de naald en elk 2 naalden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair (i.m.) gebruik.
Goed schudden vóór gebruik.
Vóór gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

De injectiespuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/357/015 – verpakking van 1
EU/1/06/357/016 – verpakking van 10
EU/1/06/357/017 – verpakking van 20

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etikettekst voorgevulde injectiespuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gardasil, suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

i.m. gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJJ

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis, 0,5 ml.

6. OVERIGE

Sanofi Pasteur MSD SNC

**B. BIJSLUITER
(FLACON)**

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Gardasil, suspensie voor injectie

Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd)

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u of uw kind wordt gevaccineerd.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit vaccin is aan u of uw kind persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Gardasil en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Gardasil gebruikt
3. Hoe wordt Gardasil gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Gardasil
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS GARDASIL EN WAARVOOR HET WORDT GEBRUIKT

Gardasil is een vaccin. Vaccinatie met Gardasil is bedoeld als bescherming tegen ziekten veroorzaakt door typen 6, 11, 16 en 18 van het humaan papillomavirus (HPV).

Deze ziekten omvatten baarmoederhalskanker, voorstadia van kanker van de vrouwelijke genitaliën (baarmoederhals, vulva en vagina), en genitale wratten. HPV typen 16 en 18 zijn verantwoordelijk voor ~70% van de gevallen van baarmoederhalskanker en ~ 70% van de HPV-gerelateerde prekankerletsels van vulva en vagina. HPV typen 6 en 11 voor ongeveer 90% van de gevallen van genitale wratten.

Gardasil kan niet de ziekten veroorzaken waartegen het bescherming biedt.

Gardasil produceert type-specifieke antilichamen en in klinische onderzoeken is aangetoond dat het vaccin beschermt tegen deze HPV 6-, 11-, 16- en 18- gerelateerde ziekten bij volwassen vrouwen van 16 tot en met 26 jaar. Het vaccin produceert ook antilichamen bij 9- tot en met 15-jarige kinderen en adolescenten. Of deze type-specifieke antilichamen ziekte voorkomen bij volwassen mannen werd niet geëvalueerd.

Gardasil dient gebruikt te worden in overeenstemming met officiële richtlijnen.

Men verwacht dat Gardasil het grootste voordeel biedt vóór infectie met een van de typen van het humaan papillomavirus die door het vaccin in bedwang worden gehouden. Bij personen die reeds een infectie met één of meer van de HPV-typen van het vaccin hadden, zal het vaccin bescherming bieden tegen de overige vaccingerelateerde HPV-typen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U GARDASIL GEBRUIKT

Gebruik Gardasil niet:

als de te vaccineren persoon

- allergisch (overgevoelig) is voor een van de werkzame bestanddelen of een van de andere bestanddelen van Gardasil (vermeld bij “andere bestanddelen” – zie rubriek 6).
- een allergische reactie heeft ontwikkeld na een dosis Gardasil te hebben gekregen.
- lijdt aan een aandoening die gepaard gaat met hoge koorts. Echter, lichte koorts of een hoge luchtweginfectie (bijvoorbeeld een verkoudheid) zijn op zichzelf geen reden om de vaccinatie te vertragen.

Wees extra voorzichtig met Gardasil:

Vertel uw arts wanneer de te vaccineren persoon:

- een bloedingsstoornis heeft (een ziekte waardoor u meer bloedt dan normaal), bijvoorbeeld hemofilie
- een verzwakt immuunsysteem heeft, bijvoorbeeld door een aangeboren stoornis of een hiv-infectie

Zoals met alle vaccins kan het zijn dat Gardasil niet bij 100% van degenen die het vaccin toegediend krijgen bescherming biedt.

Gardasil biedt niet tegen elk type van het humaan papillomavirus bescherming. Daarom dient men geschikte voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen te blijven gebruiken. Gardasil biedt geen bescherming tegen andere ziekten die niet door het humaan papillomavirus worden veroorzaakt.

Vaccinatie is geen vervanging voor de routinematige screening op baarmoederhalskanker. U moet het advies van uw arts blijven volgen in verband met het uitstrijkje van de baarmoederhals/Pap-tests evenals in verband met de preventieve en beschermende maatregelen.

Over welke andere belangrijke informatie betreffende Gardasil dien ik te beschikken?

De beschermingsduur is momenteel niet bekend. Lange termijn follow-up onderzoeken zijn gaande om te bepalen of een herhalingsdosis noodzakelijk is.

Gebruik met andere geneesmiddelen:

Gardasil kan tijdens hetzelfde bezoek samen met het hepatitis-B-vaccin worden toegediend, maar dan op een andere injectieplaats (een ander lichaamsdeel, bv. de andere arm of het andere been).

Mogelijk heeft Gardasil geen optimaal effect als:

- het gebruikt wordt met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken.

In klinische onderzoeken werd de met Gardasil verkregen bescherming niet verminderd door orale of andere anticonceptiva (bv. de pil).

Vertel uw arts of apotheker wanneer de persoon voor wie het vaccin bestemd is andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunnen krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding:

Vraag uw arts om advies als de te vaccineren persoon zwanger is, probeert zwanger te worden of zwanger wordt tijdens het vaccinatieschema.

Gardasil mag aan vrouwen die borstvoeding geven of wensen te geven worden toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat Gardasil uw rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

3. HOE WORDT GARDASIL GEBRUIKT

Uw arts dient Gardasil met een injectie toe. De te vaccineren persoon krijgt drie doses van het vaccin toegediend.

Eerste injectie: op de gekozen datum

Tweede injectie: idealiter 2 maanden na de eerste injectie

Derde injectie: idealiter 6 maanden na de eerste injectie

Het doseringsschema laat flexibiliteit toe; vraag uw arts om meer informatie.

De te vaccineren persoon moet het vaccinatieschema van drie doses voltooien; zo niet dan is de te vaccineren persoon mogelijk niet volledig beschermd.

Gardasil wordt met een injectie door de huid in de spier (bij voorkeur de spier van de bovenarm of dij) toegediend.

Het vaccin mag niet in dezelfde injectiespuit met andere vaccins of oplossingen worden gemengd.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Gardasil te gebruiken:

Als u een geplande injectie mist, zal uw arts beslissen wanneer de overgeslagen dosis wordt toegediend.

Het is belangrijk dat u de aanwijzingen van uw arts of verpleegkundige opvolgt met betrekking tot de volgende bezoeken voor de vervolgdoses. Als u op het geplande tijdstip vergeet naar uw arts terug te gaan of het voor u onmogelijk is, vraag dan uw arts om advies.

Als u nog vragen hebt over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle vaccins en geneesmiddelen kan Gardasil bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden na het gebruik van Gardasil:

Zeer vaak (meer dan 1 op 10 patiënten), bijwerkingen op de injectieplaats: pijn, zwelling en roodheid. Ook koorts werd gezien.

Vaak (meer dan 1 op 100 patiënten), bijwerkingen op de injectieplaats: kneuzing, jeuk.

Zeer zelden (minder dan 1 op 10.000 patiënten) werd een bemoeilijkte ademhaling (bronchospasme) gemeld.

Zelden (minder dan 1 op 1.000 patiënten), netelroos (urticaria).

Bijwerkingen die tijdens commercieel gebruik werden gerapporteerd, zijn onder andere:

Flauwvallen, soms samen met rillingen of stijf worden. Hoewel flauwvallen niet vaak voorkomt, moeten de patiënten gedurende 15 minuten onder observatie blijven nadat ze het HPV-vaccin hebben gekregen.

Allergische reacties die kunnen gepaard gaan met moeizame ademhaling, piepende adem (bronchospasmen), netelroos en uitslag werden gerapporteerd. Soms waren deze reacties ernstig.

Net als met andere vaccins werden bijwerkingen gerapporteerd tijdens algemeen gebruik, zoals: gezwollen klieren (hals, oksel of lies), syndroom van Guillain-Barré (spierzwakte, abnormale sensaties, tintelingen in de armen, benen en het bovenlichaam), duizeligheid en hoofdpijn, misselijkheid en braken, gewrichtspijn, spierpijn, ongewone vermoeidheid of zwakheid en algemeen gevoel van onbehagen.

Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U GARDASIL

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik het vaccin niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het flaconetiket en de doos (na EXP). De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren. De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Als u na het lezen van deze bijsluiter nog vragen hebt over Gardasil, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Wat bevat Gardasil

De werkzame bestanddelen zijn: zeer gezuiverd niet-infectieus eiwit van elk van de typen (6, 11, 16 en 18) van het humaan papillomavirus.

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer:

Humaan papillomavirus ¹ type 6 L1 eiwit ^{2,3}	20 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 11 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 16 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 18 L1 eiwit ^{2,3}	20 microgram.

¹ Humaan papillomavirus = HPV.

² L1 eiwit in de vorm van virusachtige deeltjes, geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stam 1895)) door recombinante DNA-technologie.

³ geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat adjuvans (225 microgram Al).

De andere bestanddelen in de vaccinsuspensie zijn:

Natriumchloride, L-histidine, polysorbaat 80, natriumboraat en water voor injecties.

Hoe ziet Gardasil er uit en wat is de inhoud van de verpakking

1 dosis Gardasil-suspensie voor injectie bevat 0,5 ml.

Vóór het schudden kan Gardasil er als een heldere vloeistof met een witte neerslag uit zien. Na goed schudden is het een witte, troebele vloeistof.

Gardasil wordt geleverd in verpakkingen van 1, 10 of 20 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Registratiehouder: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankrijk

Fabrikant: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, NL-2031 BN Haarlem, Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder:

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11
България, Česká republika, Eesti, France, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.866.70.22.202
Ελλάδα BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1 628 785 291

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de

gezondheidszorg:

Het vaccin moet worden gebruikt zoals het wordt geleverd; een verdunning of reconstitutie is niet vereist. De volledige aanbevolen dosis van het vaccin moet worden gebruikt.

Goed schudden vóór gebruik. Net vóór toediening moet het vaccin goed worden geschud om de suspensie van het vaccin te behouden.

Vóór toediening moeten parenterale geneesmiddelen visueel op deeltjes en verkleuring worden gecontroleerd. Gooi het product weg als er deeltjes aanwezig zijn of als het verkleurd blijkt te zijn.

B1. BIJSLUITER
(VOORGEVULDE INJECTIESPUITEN MET (VEILIGHEIDS)HULPMIDDEL TER
BESCHERMING TEGEN DE NAALD)

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Gardasil, suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit
Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd)

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u of uw kind wordt gevaccineerd.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit vaccin is aan u of uw kind persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Gardasil en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Gardasil gebruikt
3. Hoe wordt Gardasil gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Gardasil
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS GARDASIL EN WAARVOOR HET WORDT GEBRUIKT

Gardasil is een vaccin. Vaccinatie met Gardasil is bedoeld als bescherming tegen ziekten veroorzaakt door typen 6, 11, 16 en 18 van het humaan papillomavirus (HPV).

Deze ziekten omvatten baarmoederhalskanker, voorstadia van kanker van de vrouwelijke genitaliën (baarmoederhals, vulva en vagina), en genitale wratten. HPV typen 16 en 18 zijn verantwoordelijk voor ~70% van de gevallen van baarmoederhalskanker en ~70% van de HPV-gerelateerde prekankerletsels van vulva en vagina. HPV typen 6 en 11 voor ongeveer 90% van de gevallen van genitale wratten.

Gardasil kan niet de ziekten veroorzaken waartegen het bescherming biedt.

Gardasil produceert type-specifieke antilichamen en in klinische onderzoeken is aangetoond dat het vaccin beschermt tegen deze HPV 6-, 11-, 16- en 18- gerelateerde ziekten bij volwassen vrouwen van 16 tot en met 26 jaar. Het vaccin produceert ook antilichamen bij 9- tot en met 15-jarige kinderen en adolescenten. Of deze type-specifieke antilichamen ziekte voorkomen bij volwassen mannen werd niet geëvalueerd.

Gardasil dient gebruikt te worden in overeenstemming met officiële richtlijnen.

Men verwacht dat Gardasil het grootste voordeel biedt vóór infectie met een van de typen van het humaan papillomavirus die door het vaccin in bedwang worden gehouden. Bij personen die reeds een infectie met één of meer van de HPV-typen van het vaccin hadden, zal het vaccin bescherming bieden tegen de overige vaccingerelateerde HPV-typen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U GARDASIL GEBRUIKT

Gebruik Gardasil niet:

als de te vaccineren persoon

- allergisch (overgevoelig) is voor een van de werkzame bestanddelen of een van de andere

- bestanddelen van Gardasil (vermeld bij “andere bestanddelen” – zie rubriek 6).
- een allergische reactie heeft ontwikkeld na een dosis Gardasil te hebben gekregen.
 - lijdt aan een aandoening die gepaard gaat met hoge koorts. Echter, lichte koorts of een hoge luchtweginfectie (bijvoorbeeld een verkoudheid) zijn op zichzelf geen reden om de vaccinatie te vertragen.

Wees extra voorzichtig met Gardasil:

Vertel uw arts wanneer de te vaccineren persoon:

- een bloedingsstoornis heeft (een ziekte waardoor u meer bloedt dan normaal), bijvoorbeeld hemofilie
- een verzwakt immuunsysteem heeft, bijvoorbeeld door een aangeboren stoornis of een hiv-infectie

Zoals met alle vaccins kan het zijn dat Gardasil niet bij 100% van degenen die het vaccin toegediend krijgen bescherming biedt.

Gardasil biedt niet tegen elk type van het humaan papillomavirus bescherming. Daarom dient men geschikte voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen te blijven gebruiken. Gardasil biedt geen bescherming tegen andere ziekten die niet door het humaan papillomavirus worden veroorzaakt.

Vaccinatie is geen vervanging voor de routinematige screening op baarmoederhalskanker. U moet het advies van uw arts blijven volgen in verband met het uitstrijkje van de baarmoederhals/Pap-tests evenals in verband met de preventieve en beschermende maatregelen.

Over welke andere belangrijke informatie betreffende Gardasil dien ik te beschikken?

De beschermingsduur is momenteel niet bekend. Lange termijn follow-up onderzoeken zijn gaande om te bepalen of een herhalingsdosis noodzakelijk is.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Gardasil kan tijdens hetzelfde bezoek samen met het hepatitis-B-vaccin worden toegediend, maar dan op een andere injectieplaats (een ander lichaamsdeel, bv. de andere arm of het andere been).

Mogelijk heeft Gardasil geen optimaal effect als:

- het gebruikt wordt met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken.

In klinische onderzoeken werd de met Gardasil verkregen bescherming niet verminderd door orale of andere anticonceptiva (bv. de pil).

Vertel uw arts of apotheker wanneer de persoon voor wie het vaccin bestemd is andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunnen krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts om advies als de te vaccineren persoon zwanger is, probeert zwanger te worden of zwanger wordt tijdens het vaccinatieschema.

Gardasil mag aan vrouwen die borstvoeding geven of wensen te geven worden toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat Gardasil uw rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

3. HOE WORDT GARDASIL GEBRUIKT

Uw arts dient Gardasil met een injectie toe. De te vaccineren persoon krijgt drie doses van het vaccin toegediend.

Eerste injectie: op de gekozen datum

Tweede injectie: idealiter 2 maanden na de eerste injectie

Derde injectie: idealiter 6 maanden na de eerste injectie

Het doseringsschema laat flexibiliteit toe; vraag uw arts om meer informatie.

De te vaccineren persoon moet het vaccinatieschema van drie doses voltooien, zo niet dan is de te vaccineren persoon mogelijk niet volledig beschermd.

Gardasil wordt met een injectie door de huid in de spier (bij voorkeur de spier van de bovenarm of dij) toegediend.

Het vaccin mag niet in dezelfde injectiespuit met andere vaccins of oplossingen worden gemengd.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Gardasil te gebruiken:

Als u een geplande injectie mist, dan zal uw arts beslissen wanneer de overgeslagen dosis wordt toegediend.

Het is belangrijk dat u de aanwijzingen van uw arts of verpleegkundige opvolgt met betrekking tot de volgende bezoeken voor de vervolgdoses. Als u op het geplande tijdstip vergeet naar uw arts terug te gaan of het voor u onmogelijk is, vraag dan uw arts om advies.

Als u nog vragen hebt over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle vaccins en geneesmiddelen kan Gardasil bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden na het gebruik van Gardasil:

Zeer vaak (meer dan 1 op 10 patiënten), bijwerkingen op de injectieplaats: pijn, zwelling en roodheid. Ook koorts werd gezien.

Vaak (meer dan 1 op 100 patiënten), bijwerkingen op de injectieplaats: kneuzing, jeuk.

Zeer zelden (minder dan 1 op 10.000 patiënten) werd een bemoeilijkte ademhaling (bronchospasme) gemeld.

Zelden (minder dan 1 op 1.000 patiënten), netelroos (urticaria).

Bijwerkingen die tijdens commercieel gebruik werden gerapporteerd, zijn onder andere:

Flauwvallen, soms samen met rillingen of stijf worden. Hoewel flauwvallen niet vaak voorkomt, moeten de patiënten gedurende 15 minuten onder observatie blijven nadat ze het HPV-vaccin hebben gekregen.

Allergische reacties die kunnen gepaard gaan met moeizame ademhaling, piepende adem

(bronchospasmen), netelroos en uitslag werden gerapporteerd. Soms waren deze reacties ernstig.

Net als met andere vaccins werden bijwerkingen gerapporteerd tijdens algemeen gebruik, zoals: gezwollen klieren (hals, oksel of lies), syndroom van Guillain-Barré (spierzwakte, abnormale sensaties, tintelingen in de armen, benen en het bovenlichaam), duizeligheid en hoofdpijn, misselijkheid en braken, gewrichtspijn, spierpijn, ongewone vermoeidheid of zwakheid en algemeen gevoel van onbehagen.

Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U GARDASIL

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik het vaccin niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het injectiespuitetiket en de doos (na EXP). De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren. De injectiespuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Als u na het lezen van deze bijsluiter nog vragen hebt over Gardasil, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Wat bevat Gardasil

De werkzame bestanddelen zijn: zeer gezuiverd niet-infectieus eiwit van elk van de typen (6, 11, 16 en 18) van het humaan papillomavirus.

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer:

Humaan papillomavirus ¹ type 6 L1 eiwit ^{2,3}	20 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 11 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 16 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 18 L1 eiwit ^{2,3}	20 microgram.

¹ Humaan papillomavirus = HPV.

² L1 eiwit in de vorm van virusachtige deeltjes, geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stam 1895)) door recombinante DNA-technologie.

³ geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat adjuvans (225 microgram Al).

De andere bestanddelen in de vaccinsuspensie zijn:

Natriumchloride, L-histidine, polysorbaat 80, natriumboraat en water voor injecties.

Hoe ziet Gardasil er uit en wat is de inhoud van de verpakking

1 dosis Gardasil-suspensie voor injectie bevat 0,5 ml.

Vóór het schudden kan Gardasil er als een heldere vloeistof met een witte neerslag uit zien. Na goed

schudden is het een witte, troebele vloeistof.

Gardasil is verkrijgbaar in verpakkingen van 1, 10 of 20 voorgevulde injectiespuiten met (veiligheids)hulpmiddel ter bescherming tegen de naald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Registratiehouder: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankrijk

Fabrikant: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, NL-2031 BN Haarlem, Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder:

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11
България, Česká republika, Eesti, France, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.866.70.22.202
Ελλάδα BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1 628 785 291

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de

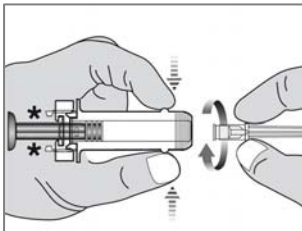
gezondheidszorg:

- Gardasil is beschikbaar in een voorgevulde spuit, met (veiligheids)hulpmiddel ter bescherming tegen de naald gebruiksklaar voor intramusculaire (IM) injectie, bij voorkeur in de buurt van de driehoeksspier van de bovenarm.
- Indien het pakket 2 naalden van verschillende lengte bevat, moet u op basis van de grootte en het gewicht van uw patiënt de juiste naald kiezen, zodat de IM-toediening correct verloopt.
- Parenterale geneesmiddelen moeten voor de toediening visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Gooi het product weg als u deeltjes of een verkleuring vaststelt. Eventuele ongebruikte producten of afvalmateriaal moeten volgens de plaatselijke voorschriften worden weggegooid.

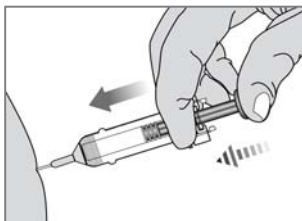
Het naaldbeschermingskapje is een plastic cilinder (naaldbeschermingskap) die voordat de dosis wordt toegediend over het reservoir zit. Het naaldbeschermingskapje bedekt de naald na het injecteren om letsel door naaldprikken te voorkomen. Wanneer de injectie volledig wordt toegediend en de zuiger helemaal ingedrukt wordt, zet de zuiger de activeringsclips in werking. Wanneer u de zuiger loslaat, schuift de plastic cilinder snel over de naald. Indien in het pakket geen naald zit, moet u een naald van maximaal 25 mm lengte gebruiken, zodat het naaldbeschermingskapje de naald volledig kan bedekken.

Waarschuwing: u moet contact met de activeringsclips op het voorwerp vóór het beëindigen van de injectie vermijden (aangeduid met asterisken * in de eerste illustratie) zodat het hulpmiddel ter bescherming tegen de naald niet voortijdig in werking treedt.

Opmerking: Zorg ervoor dat de luchtbel uit de spuit is vóór u injecteert. De labels kunnen pas worden verwijderd nadat het vaccin is toegediend en het naaldbeschermingskapje over de naald geschoven is.

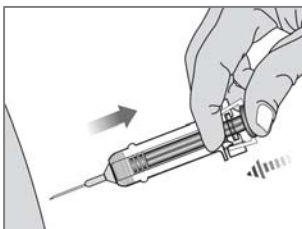


Vóór gebruik goed schudden. Verwijder het kapje van het uiteinde van de spuit en van de naald. Schroef de naald rechtsonder op de cilinder van de spuit en druk daarbij op de 2 plastic bolletjes tot de naald stevig op de spuit vastzit.

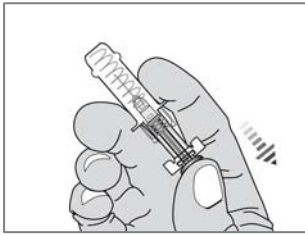


Verwijder de naaldbescherming. Injecteer de **volledige dosis** door de zuiger traag vooruit te duwen tot hij niet meer verder kan.

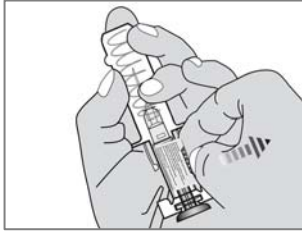
Opmerking: Verminder de druk op de zuiger niet.



Terwijl u druk op de zuiger blijft uitoefenen, haalt u de spuit uit de spier van de patiënt.



Laat de zuiger voorzichtig los. Het naaldbeschermingskapje schuift snel over de naald.



Om de afneembare labels te verwijderen, draait u aan de zuiger tot een gekleurd strookje verschijnt. Trek aan het gekleurde strookje en blijf ondertussen indien nodig aan de zuiger draaien.

B2. BIJSLUITER
(VOORGEVULDE INJECTIESPUITEN ZONDER (VEILIGHEIDS)HULPMIDDEL TER
BESCHERMING TEGEN DE NAALD)

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Gardasil, suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit
Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd)

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u of uw kind wordt gevaccineerd.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit vaccin is aan u of uw kind persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Gardasil en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Gardasil gebruikt
3. Hoe wordt Gardasil gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Gardasil
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS GARDASIL EN WAARVOOR HET WORDT GEBRUIKT

Gardasil is een vaccin. Vaccinatie met Gardasil is bedoeld als bescherming tegen ziekten veroorzaakt door typen 6, 11, 16 en 18 van het humaan papillomavirus (HPV).

Deze ziekten omvatten baarmoederhalskanker, voorstadia van kanker van de vrouwelijke genitaliën (baarmoederhals, vulva en vagina), en genitale wratten. HPV typen 16 en 18 zijn verantwoordelijk voor ~70% van de gevallen van baarmoederhalskanker en en ~ 70% van de HPV-gerelateerde prekankerletsels van vulva en vagina. HPV typen 6 en 11 voor ongeveer 90% van de gevallen van genitale wratten.

Gardasil kan niet de ziekten veroorzaken waartegen het bescherming biedt.

Gardasil produceert type-specifieke antilichamen en in klinische onderzoeken is aangetoond dat het vaccin beschermt tegen deze HPV 6-, 11-, 16- en 18- gerelateerde ziekten bij volwassen vrouwen van 16 tot en met 26 jaar. Het vaccin produceert ook antilichamen bij 9- tot en met 15-jarige kinderen en adolescenten. Of deze type-specifieke antilichamen ziekte voorkomen bij volwassen mannen werd niet geëvalueerd.

Gardasil dient gebruikt te worden in overeenstemming met officiële richtlijnen.

Men verwacht dat Gardasil het grootste voordeel biedt vóór infectie met een van de typen van het humaan papillomavirus die door het vaccin in bedwang worden gehouden. Bij personen die reeds een infectie met één of meer van de HPV-typen van het vaccin hadden, zal het vaccin bescherming bieden tegen de overige vaccingerelateerde HPV-typen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U GARDASIL GEBRUIKT

Gebruik Gardasil niet:

als de te vaccineren persoon

- allergisch (overgevoelig) is voor een van de werkzame bestanddelen of een van de andere

- bestanddelen van Gardasil (vermeld bij “andere bestanddelen” – zie rubriek 6).
- een allergische reactie heeft ontwikkeld na een dosis Gardasil te hebben gekregen.
 - lijdt aan een aandoening die gepaard gaat met hoge koorts. Echter, lichte koorts of een hoge luchtweginfectie (bijvoorbeeld een verkoudheid) zijn op zichzelf geen reden om de vaccinatie te vertragen.

Wees extra voorzichtig met Gardasil:

Vertel uw arts wanneer de te vaccineren persoon:

- een bloedingsstoornis heeft (een ziekte waardoor u meer bloedt dan normaal), bijvoorbeeld hemofilie
- een verzwakt immuunsysteem heeft, bijvoorbeeld door een aangeboren stoornis of een hiv-infectie

Zoals met alle vaccins kan het zijn dat Gardasil niet bij 100% van degenen die het vaccin toegediend krijgen bescherming biedt.

Gardasil biedt niet tegen elk type van het humaan papillomavirus bescherming. Daarom dient men geschikte voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen te blijven gebruiken. Gardasil biedt geen bescherming tegen andere ziekten die niet door het humaan papillomavirus worden veroorzaakt.

Vaccinatie is geen vervanging voor de routinematige screening op baarmoederhalskanker. U moet het advies van uw arts blijven volgen in verband met het uitstrijkje van de baarmoederhals/Pap-tests evenals in verband met de preventieve en beschermende maatregelen.

Over welke andere belangrijke informatie betreffende Gardasil dien ik te beschikken?

De beschermingsduur is momenteel niet bekend. Lange termijn follow-up onderzoeken zijn gaande om te bepalen of een herhalingsdosis noodzakelijk is.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Gardasil kan tijdens hetzelfde bezoek samen met het hepatitis-B-vaccin worden toegediend, maar dan op een andere injectieplaats (een ander lichaamsdeel, bv. de andere arm of het andere been).

Mogelijk heeft Gardasil geen optimaal effect als:

- het gebruikt wordt met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken.

In klinische onderzoeken werd de met Gardasil verkregen bescherming niet verminderd door orale of andere anticonceptiva (bv. de pil).

Vertel uw arts of apotheker wanneer de persoon voor wie het vaccin bestemd is andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunnen krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts om advies als de te vaccineren persoon zwanger is, probeert zwanger te worden of zwanger wordt tijdens het vaccinatieschema.

Gardasil mag aan vrouwen die borstvoeding geven of wensen te geven worden toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat Gardasil uw rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

3. HOE WORDT GARDASIL GEBRUIKT

Uw arts dient Gardasil met een injectie toe. De te vaccineren persoon krijgt drie doses van het vaccin toegediend.

Eerste injectie: op de gekozen datum

Tweede injectie: idealiter 2 maanden na de eerste injectie

Derde injectie: idealiter 6 maanden na de eerste injectie

Het doseringsschema laat flexibiliteit toe; vraag uw arts om meer informatie.

De te vaccineren persoon moet het vaccinatieschema van drie doses voltooien, zo niet dan is de te vaccineren persoon mogelijk niet volledig beschermd.

Gardasil wordt met een injectie door de huid in de spier (bij voorkeur de spier van de bovenarm of dij) toegediend.

Het vaccin mag niet in dezelfde injectiespuit met andere vaccins of oplossingen worden gemengd.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Gardasil te gebruiken:

Als u een geplande injectie mist, dan zal uw arts beslissen wanneer de overgeslagen dosis wordt toegediend.

Het is belangrijk dat u de aanwijzingen van uw arts of verpleegkundige opvolgt met betrekking tot de volgende bezoeken voor de vervolgdoses. Als u op het geplande tijdstip vergeet naar uw arts terug te gaan of het voor u onmogelijk is, vraag dan uw arts om advies.

Als u nog vragen hebt over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle vaccins en geneesmiddelen kan Gardasil bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden na het gebruik van Gardasil:

Zeer vaak (meer dan 1 op 10 patiënten), bijwerkingen op de injectieplaats: pijn, zwelling en roodheid. Ook koorts werd gezien.

Vaak (meer dan 1 op 100 patiënten), bijwerkingen op de injectieplaats: kneuzing, jeuk.

Zeer zelden (minder dan 1 op 10.000 patiënten) werd een bemoeilijkte ademhaling (bronchospasme) gemeld.

Zelden (minder dan 1 op 1.000 patiënten), netelroos (urticaria).

Bijwerkingen die tijdens commercieel gebruik werden gerapporteerd, zijn onder andere:

Flauwvallen, soms samen met rillingen of stijf worden. Hoewel flauwvallen niet vaak voorkomt, moeten de patiënten gedurende 15 minuten onder observatie blijven nadat ze het HPV-vaccin hebben gekregen.

Allergische reacties die kunnen gepaard gaan met moeizame ademhaling, piepende adem

(bronchospasmen), netelroos en uitslag werden gerapporteerd. Soms waren deze reacties ernstig.

Net als met andere vaccins werden bijwerkingen gerapporteerd tijdens algemeen gebruik, zoals: gezwollen klieren (hals, oksel of lies), syndroom van Guillain-Barré (spierzwakte, abnormale sensaties, tintelingen in de armen, benen en het bovenlichaam), duizeligheid en hoofdpijn, misselijkheid en braken, gewrichtspijn, spierpijn, ongewone vermoeidheid of zwakheid en algemeen gevoel van onbehagen.

Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U GARDASIL

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik het vaccin niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het injectiespuitetiket en de doos (na EXP). De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren. De injectiespuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Als u na het lezen van deze bijsluiter nog vragen hebt over Gardasil, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Wat bevat Gardasil

De werkzame bestanddelen zijn: zeer gezuiverd niet-infectieus eiwit van elk van de typen (6, 11, 16 en 18) van het humaan papillomavirus.

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer:

Humaan papillomavirus ¹ type 6 L1 eiwit ^{2,3}	20 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 11 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 16 L1 eiwit ^{2,3}	40 microgram
Humaan papillomavirus ¹ type 18 L1 eiwit ^{2,3}	20 microgram.

¹ Humaan papillomavirus = HPV.

² L1 eiwit in de vorm van virusachtige deeltjes, geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stam 1895)) door recombinante DNA-technologie.

³ geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat adjuvans (225 microgram Al).

De andere bestanddelen in de vaccinsuspensie zijn:

Natriumchloride, L-histidine, polysorbaat 80, natriumboraat en water voor injecties.

Hoe ziet Gardasil er uit en wat is de inhoud van de verpakking

1 dosis Gardasil-suspensie voor injectie bevat 0,5 ml.

Vóór het schudden kan Gardasil er als een heldere vloeistof met een witte neerslag uit zien. Na goed

schudden is het een witte, troebele vloeistof.

Gardasil is verkrijgbaar in verpakkingen van 1, 10 of 20 voorgevulde injectiespuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Registratiehouder: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankrijk

Fabrikant: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, NL-2031 BN Haarlem, Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder:

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11
България, Česká republika, Eesti, France, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.866.70.22.202
Ελλάδα BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1 628 785 291

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Gardasil is beschikbaar in een voorgevulde spuit, gebruiksklaar voor intramusculaire (IM) injectie, bij voorkeur in de buurt van de driehoeksspier van de bovenarm.
- Indien het pakket 2 naalden van verschillende lengte bevat, moet u op basis van de grootte en het gewicht van uw patiënt de juiste naald kiezen, zodat de IM-toediening correct verloopt.
- Parenterale geneesmiddelen moeten voor de toediening visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Gooi het product weg als u deeltjes of een verkleuring vaststelt. Eventuele ongebruikte producten of afvalmateriaal moeten volgens de plaatselijke voorschriften worden weggegooid.

Vóór gebruik goed schudden. Bevestig de naald door rechtsom te draaien tot de naald stevig op de spuit vastzit. Dien de volledige dosis toe volgens het standaardprotocol.