

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gardasil suspensie voor injectie.

Gardasil suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer:

|  |              |
|--|--------------|
| Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 6 L1 eiwit <sup>2,3</sup>  | 20 microgram |
| Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 11 L1 eiwit <sup>2,3</sup> | 40 microgram |
| Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 16 L1 eiwit <sup>2,3</sup> | 40 microgram |
| Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 18 L1 eiwit <sup>2,3</sup> | 20 microgram |

<sup>1</sup> Humaan papillomavirus = HPV.

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

<sup>3</sup> geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat adjuvans (0,225 milligram Al).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Gardasil suspensie voor injectie.

Gardasil suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

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 voor gebruik vanaf de leeftijd van 9 jaar ter preventie van:

- premaligne genitale laesies (cervicaal, vulvair en vaginaal), premaligne anale laesies, baarmoederhalskankers en anale kankers veroorzaakt door bepaalde oncogene humaan papillomavirus (HPV)-types
- genitale wratten (condylomata acuminata) veroorzaakt door specifieke HPV-types.

Zie rubrieken 4.4 en 5.1 voor belangrijke informatie over de gegevens die deze indicatie ondersteunen.

Het gebruik van Gardasil moet in overeenstemming zijn met officiële aanbevelingen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Personen van 9 tot en met 13 jaar*

Gardasil mag worden toegediend volgens een schema van 2 doses (0,5 ml op 0 en 6 maanden) (zie rubriek 5.1).

Als de tweede vaccindosis eerder dan 6 maanden na de eerste dosis wordt toegediend, moet altijd een

derde dosis worden toegediend.

Gardasil kan ook worden toegediend volgens een schema van 3 doses (0,5 ml op 0, 2 en 6 maanden). De tweede dosis dient 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.

#### *Personen van 14 jaar en ouder*

Gardasil dient te worden toegediend volgens een schema van 3 doses (0,5 ml op 0, 2 en 6 maanden).

De tweede dosis dient 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.

Het gebruik van Gardasil moet in overeenstemming zijn met de officiële aanbevelingen.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Gardasil bij kinderen jonger dan 9 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Personen die een eerste dosis Gardasil krijgen wordt aanbevolen de vaccinatiereeks met Gardasil te voltooien (zie rubriek 4.4).

De behoefte aan een booster dosis is niet vastgesteld.

#### Wijze van toediening

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

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen 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 hogereluchtweginfectie of matige koorts, vormt echter geen contra-indicatie voor immunisatie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Bij de beslissing om een persoon te vaccineren, dient rekening gehouden te worden met het risico op eerdere blootstelling aan HPV en het potentiële voordeel van de vaccinatie.

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), soms in combinatie met vallen, kan optreden na of zelfs voor elke vaccinatie, vooral bij adolescenten als psychogene reactie op de injectie met de naald. Dit kan gepaard gaan met verscheidene neurologische verschijnselen, zoals voorbijgaande versterking van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het bijkomen. Daarom moeten gevaccineerde personen tot ongeveer 15 minuten na vaccinatie geobserveerd worden. Het is belangrijk dat er maatregelen kunnen worden genomen om letsel door flauwvallen te vermijden.

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

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

Gardasil is alleen voor profylactisch gebruik en heeft geen effect op actieve HPV-infecties of al aanwezige klinische ziekte veroorzaakt door HPV. 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.

Gardasil voorkomt geen laesies ten gevolge van een vaccin HPV-type bij personen die op het moment van vaccinatie met dit HPV-type besmet zijn (zie rubriek 5.1).

Bij het gebruik van Gardasil bij volwassen vrouwen dient rekening te worden gehouden met de geografische variabiliteit in prevalentie van HPV-types.

Vaccinatie is geen substituuat 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 routinematige cervicale screening uitermate belangrijk en moeten de lokale aanbevelingen opgevolgd worden.

De veiligheid en immunogeniciteit van het vaccin zijn beoordeeld bij personen van 7 tot 12 jaar met een bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (zie rubriek 5.1). Personen met een verzwakte immuunrespons – als gevolg van krachtige immunosuppressieve therapie, een genetische stoornis of een andere oorzaak – reageren mogelijk niet 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.

Langetermijnfollow-uponderzoeken zijn uitgevoerd om de duur van de bescherming te bepalen (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens rond veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid beschikbaar om tijdens vaccinatie met Gardasil een overstap naar andere HPV-vaccins die niet dezelfde HPV-types dekken, te ondersteunen. Om die reden is het belangrijk dat voor het hele vaccinatieschema dezelfde vaccins worden voorgeschreven.

#### Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **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 immuunrespons op de HPV-types. Het percentage seroprotectie (het gedeelte van de populatie dat een seroprotectief anti-HBs niveau van  $\geq 10$  mIE/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.

Gardasil mag gelijktijdig met een gecombineerd boostervaccin tegen difterie (d) en tetanus (T) en/of kinkhoest [acellulair, component] (ap) en/of poliomyelitis [geïnactiveerd] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV-vaccins) worden toegediend zonder dat significante interferentie met de antilichaamrespons tegen een van de componenten van het ene of het andere vaccin optreedt. Echter, een trend naar lagere anti-HPV-GMT's werd waargenomen bij de groep waarbij beide vaccins gelijktijdig werden toegediend. De klinische significantie hiervan is niet bekend. Dit is gebaseerd op de resultaten van een klinisch onderzoek waarin een gecombineerd dTap-IPV vaccin tegelijkertijd met de eerste dosis Gardasil werd toegediend (zie rubriek 4.8).

De gelijktijdige toediening van Gardasil met andere vaccins dan de bovenstaande is niet bestudeerd.

### Gebruik in combinatie met hormonale anticonceptiva

In klinische onderzoeken gebruikte 57,5 % van de vrouwen tussen 16 en 26 jaar en 31,2 % van de vrouwen tussen 24 en 45 jaar een hormonaal anticonceptivum tijdens de vaccinatieperiode met Gardasil. Het gebruik van hormonale anticonceptiva bleek geen invloed te hebben op de immuunrespons op Gardasil.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen specifieke onderzoeken met het vaccin bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Tijdens het klinisch ontwikkelingsprogramma werd er bij 3819 vrouwen (vaccin = 1894 versus placebo = 1925) ten minste één zwangerschap gerapporteerd. Er waren geen significante verschillen in de types anomalie of het aantal zwangerschappen met een negatieve uitkomst tussen met Gardasil en met placebo behandelde personen. Deze gegevens over zwangere vrouwen (op basis van de uitkomsten van meer dan 1000 zwangerschappen waarbij blootstelling heeft plaatsgevonden) duiden niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit.

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. Vaccinatie dient te worden uitgesteld tot na de zwangerschap.

### Borstvoeding

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 gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding.

## Vruchtbaarheid

Experimenteel onderzoek bij dieren duidt niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid waargenomen bij ratten (zie rubriek 5.3).

### **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**

#### **Samenvatting van het veiligheidsprofiel**

In 7 klinische onderzoeken (waarvan 6 placebogecontroleerd) kregen personen Gardasil of een placebo toegediend op de dag van opname in het onderzoek en ongeveer 2 en 6 maanden erna. Er waren weinig personen (0,2 %) die de deelname aan het onderzoek vanwege bijwerkingen stopzetten. De veiligheid werd geëvalueerd in ofwel de hele onderzoekspopulatie (6 onderzoeken) of in een vooraf bepaalde subgroep (één onderzoek) van de onderzoekspopulatie, met behulp van een vaccinatierapportagekaart (VRK) gedurende 14 dagen na elke injectie met Gardasil of een placebo. De personen die aan de hand van een VRK werden gevolgd, omvatten 10.088 personen (6995 vrouwen tussen 9 en 45 jaar en 3093 mannen tussen 9 en 26 jaar bij opname in het klinische onderzoek) die Gardasil kregen en 7995 personen (5692 vrouwen en 2303 mannen) die een placebo kregen.

De vaakst voorkomende waargenomen bijwerkingen waren bijwerkingen op de injectieplaats (77,1 % van de gevaccineerde personen binnen 5 dagen na een vaccinatiebezoek) en hoofdpijn (16,6 % van de gevaccineerde personen). Deze bijwerkingen waren doorgaans mild tot matig in intensiteit.

#### **Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm**

##### **Klinische onderzoeken**

Tabel 1 laat vaccingerelateerde bijwerkingen zien die 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ )]

##### **Postmarketingervaring**

Tabel 1 bevat ook aanvullende bijwerkingen die spontaan zijn gerapporteerd tijdens het postmarketinggebruik van Gardasil wereldwijd. Omdat deze bijwerkingen vrijwillig gerapporteerd zijn door een populatie van onduidelijke grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van hun frequentie of om een causaal verband vast te stellen met blootstelling aan het vaccin. Daarom wordt de frequentie van deze bijwerkingen aangeduid als 'niet bekend'.

Tabel 1: Bijwerkingen na toediening van Gardasil uit klinische onderzoeken en postmarketing surveillance

| Systeem/orgaanklasse                                  | Frequentie  | Bijwerkingen   |
|---|-------------|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen                 | Niet bekend | Cellulitis op de injectieplaats*   |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen                    | Niet bekend | Idiopathische trombocytopenische purpura*, lymfadenopathie*  |
| Immuunsysteemaandoeningen                             | Niet bekend | Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties*  |
| Zenuwstelselaandoeningen                              | Zeer vaak   | Hoofdpijn  |
|   | Niet bekend | Acute gedissemineerde encefalomyelitis*, Duizeligheid <sup>1</sup> *, syndroom van Guillain-Barré*, syncope soms gepaard gaand met tonisch-klonische bewegingen* |
| Maag-darmstelselaandoeningen                          | Vaak        | Misselijkheid  |
|   | Niet bekend | Braken*  |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen       | Vaak        | Pijn in ledemaat   |
|   | Niet bekend | Arthralgie*, myalgie*  |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak   | Op de injectieplaats: erytheem, pijn, zwelling   |
|   | Vaak        | Pyrexia<br>Op de injectieplaats: hematoom, pruritus  |
|   | Soms        | Knobbeltje op de injectieplaats  |
|   | Niet bekend | Asthenie*, koude rillingen*, vermoeidheid*, malaise*   |

\* Postmarketingbijwerkingen (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<sup>1</sup> Tijdens klinische onderzoeken werd duizeligheid waargenomen als een vaak voorkomende bijwerking bij vrouwen. Bij mannen werd duizeligheid bij ontvangers van het vaccin niet in een hogere frequentie waargenomen dan bij ontvangers van een placebo.

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

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer zelden: bronchospasme

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: urticaria

Negen gevallen (0,06 %) van urticaria werden gerapporteerd in de Gardasil-groep en 20 gevallen (0,15 %) werden waargenomen in de adjuvant bevattende placebogroep.

In de klinische onderzoeken rapporteerden personen in de Veiligheidspopulatie elke nieuwe medische conditie gedurende de follow-up. Onder 15.706 personen die Gardasil en 13.617 personen die een placebo ontvingen, werden 39 gevallen van niet-specifieke artritis/artropathie gerapporteerd; 24 in de Gardasilgroep en 15 in de placebogroep.

Uit een klinisch onderzoek met 843 gezonde adolescente mannen en vrouwen van 11 tot en met 17 jaar, bleek dat bij gelijktijdige toediening van de eerste dosis Gardasil met een gecombineerd boostervaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest [acellulair, component] en poliomyelitis [geïnactiveerd] meer zwelling op de injectieplaats en meer hoofdpijn werden gerapporteerd na gelijktijdige toediening. De geobserveerde verschillen waren < 10 % en bij de meeste patiënten waren de bijwerkingen mild tot matig in intensiteit.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 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 types 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 en 75-80 % van de anale 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 (VIN 2/3) en vaginale (VaIN 2/3) intra-epitheliale neoplasieën en 80 % van de HPV-gerelateerde hooggradige anale (AIN 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).

De term 'pre-maligne anale laesies' in rubriek 4.1 komt overeen met hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie (AIN 2/3).

De indicatie is gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid van Gardasil bij vrouwen tussen 16 en 45 jaar en bij mannen tussen 16 en 26 jaar, en op het aantonen van de immunogeniciteit van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige kinderen en adolescenten.

#### *Klinische onderzoeken*

##### Werkzaamheid bij vrouwen tussen 16 en 26 jaar

De werkzaamheid van Gardasil bij vrouwen tussen 16 en 26 jaar werd beoordeeld in 4 placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase II en III klinische onderzoeken, met in totaal 20.541 vrouwen 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), CIN van welke graad dan ook en cervicale kankers (Protocol 013, FUTURE I), HPV 16- of 18-gerelateerde CIN 2/3, AIS en cervicale kankers (Protocol 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie en ziekte (Protocol 007) en HPV 16-gerelateerde persisterende infectie (Protocol 005). De primaire werkzaamheidsanalyses met betrekking tot de HPV-types in het vaccin (HPV 6, 11, 16 en 18) werden uitgevoerd in de ‘per-protocol efficacy’ (PPE) populatie (alle 3 de vaccinaties binnen 1 jaar na opname in het onderzoek, geen grote afwijkingen van het protocol en naïef voor het (de) relevante HPV-type(s) voorafgaand aan dosis één en tot en met 1 maand na dosis drie (maand 7)).

De werkzaamheidsresultaten worden gepresenteerd voor de gecombineerde analyse van onderzoeksprotocollen. 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 follow-up voor deze onderzoeken bedroeg respectievelijk 4,0, 3,0, 3,0 en 3,0 jaar voor protocol 005, protocol 007, protocol 013 en protocol 015. De mediane duur van follow-up voor de gecombineerde protocollen (005, 007, 013 en 015) bedroeg 3,6 jaar. De resultaten van individuele onderzoeken 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 het onderzoek waren de personen geïncubeerd in de twee fase-III-onderzoeken (protocol 013 en protocol 015) tot 4 jaar gevolgd (mediaan 3,7 jaar).

Cervicale intra-epitheliale 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.

In het langetermijnverlengingsonderzoek van Protocol 015 werden 2536 vrouwen gevolgd die tussen 16 en 23 jaar waren tijdens vaccinatie met Gardasil in het basisonderzoek. In de PPE-populatie werden geen gevallen van HPV-ziektes (HPV-types 6/11/16/18-gerelateerde hooggradige CIN) waargenomen gedurende ongeveer 14 jaar (mediane follow-up van 11,9 jaar). In dit onderzoek werd een duurzame bescherming statistisch aangetoond van ongeveer 12 jaar.

#### Werkzaamheid bij vrouwen die niet aan het (de) relevante HPV-type(s) in het vaccin waren blootgesteld

De werkzaamheid werd vanaf het bezoek in maand 7 gemeten. Over het geheel genomen was 73 % van de vrouwen bij opname in het onderzoek aan geen enkele van de 4 HPV-types blootgesteld (PCR-negatief en seronegatief).

De werkzaamheidsresultaten voor de relevante eindpunten die werden geanalyseerd 2 jaar na opname in het onderzoek en op het einde van het onderzoek (mediane duur van opvolging = 3,6 jaar) in de ‘per-protocol’-populatie worden getoond in Tabel 2.

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

Tabel 2: Analyse van de werkzaamheid van Gardasil tegen hooggradige cervicale laesies in de PPE-populatie

|   | Gardasil            | Placebo             | %<br>Werkzaamheid<br>na 2 jaar<br>(95 % BI) | Gardasil            | Placebo             | %<br>Werkzaamheid***<br>op het einde van<br>het onderzoek<br>(95 % BI) |
|---|---------------------|---------------------|---|---------------------|---------------------|--|
|   | Aantal<br>gevallen  | Aantal<br>gevallen  |   | Aantal<br>gevallen  | Aantal<br>gevallen  |  |
|   | Aantal<br>personen* | Aantal<br>personen* |   | Aantal<br>personen* | Aantal<br>personen* |  |
| <b>HPV 16/18-<br/>gerelateerde<br/>CIN 2/3 of<br/>AIS</b> | 0<br>8487           | 53<br>8460          | 100,0<br>(92,9, 100,0)                      | 2**<br>8493         | 112<br>8464         | 98,2<br>(93,5, 99,8)   |
| <b>HPV 16/18-<br/>gerelateerde<br/>CIN 3</b>              | 0<br>8487           | 29<br>8460          | 100<br>(86,5, 100,0)                        | 2**<br>8493         | 64<br>8464          | 96,9<br>(88,4, 99,6)   |
| <b>HPV 16/18-<br/>gerelateerde<br/>AIS</b>                | 0<br>8487           | 6<br>8460           | 100<br>(14,8, 100,0)                        | 0<br>8493           | 7<br>8464           | 100<br>(30,6, 100,0)   |

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

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

\*\*\* De personen werden tot 4 jaar (mediaan 3,6 jaar) opgevolgd

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

Op het einde van het onderzoek en in de gecombineerde protocollen

- bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde CIN 1 95,9 % (95 % BI: 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 % BI: 92,3, 98,2),
- bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VIN 2/3 en VaIN 2/3 respectievelijk 100 % (95 % BI: 67,2, 100) en 100 % (95 % BI: 55,4, 100),
- bedroeg de werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde genitale wratten 99,0 % (95 % BI: 96,2, 99,9).

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

#### De werkzaamheid bij vrouwen met tekenen van infectie of ziekte door HPV 6, 11, 16 of 18 op dag 1

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

## Werkzaamheid bij vrouwen met of zonder voorafgaande infectie of ziekte ten gevolge van HPV 6, 11, 16 of 18

De aangepaste 'intention to treat' (ITT)-populatie bevatte vrouwen ongeacht hun HPV-status op dag 1 die ten minste 1 vaccinatie kregen, en bij wie het tellen van de gevallen startte op 1 maand na dosis één. Deze populatie benadert de algemene populatie van vrouwen met betrekking tot prevalentie van HPV-infectie of ziekte bij opname in het onderzoek. De resultaten worden samengevat in Tabel 3.

*Tabel 3: Werkzaamheid van Gardasil tegen hooggradige cervicale laesies in de aangepaste ITT-populatie met vrouwen ongeacht hun HPV status bij aanvang*

|   | <b>Gardasil</b>                                     | <b>Placebo</b>                                      | <b>%<br/>Werkzaamheid**<br/>Na 2 jaar<br/>(95 % BI)</b> | <b>Gardasil</b>                                     | <b>Placebo</b>                                      | <b>%<br/>Werkzaamheid**<br/>op het einde van<br/>het onderzoek<br/>(95 % BI)</b> |
|---|---|---|---|---|---|--|
|   | <b>Aantal<br/>gevallen<br/>Aantal<br/>personen*</b> | <b>Aantal<br/>gevallen<br/>Aantal<br/>personen*</b> |   | <b>Aantal<br/>gevallen<br/>Aantal<br/>personen*</b> | <b>Aantal<br/>gevallen<br/>Aantal<br/>personen*</b> |  |
| <b>HPV 16- of<br/>HPV 18-<br/>gerelateerde<br/>CIN 2/3 of<br/>AIS</b> | 122<br>9831   | 201<br>9896   | 39,0<br>(23,3, 51,7)                                    | 146<br>9836   | 303<br>9904   | 51,8<br>(41,1, 60,7)   |
| <b>HPV 16/18-<br/>gerelateerde<br/>CIN 3</b>                          | 83<br>9831  | 127<br>9896   | 34,3<br>(12,7, 50,8)                                    | 103<br>9836   | 191<br>9904   | 46,0<br>(31,0, 57,9)   |
| <b>HPV 16/18-<br/>gerelateerde<br/>AIS</b>                            | 5<br>9831   | 11<br>9896  | 54,3<br>(< 0, 87,6)                                     | 6<br>9836   | 15<br>9904  | 60,0<br>(< 0, 87,3)  |

\*Aantal personen 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. De patiënten werden tot 4 jaar (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 % BI: 40,3, 89,4), tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde VaIN 2/3 bedroeg 85,7 % (95 % BI: 37,6, 98,4), en tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde genitale wratten bedroeg 80,3 % (95 % BI: 73,9, 85,3) in de gecombineerde protocollen op het einde van het onderzoek.

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

### Bescherming tegen de totale ziektelast 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 personen die werden opgenomen in de twee fase-III-werkzaamheidsonderzoeken (protocollen 013 en 015). Bij de vrouwen die naïef waren voor 14 veel voorkomende HPV-types en een negatieve Pap-test hadden op dag 1, verminderde de toediening van Gardasil de incidentie van CIN 2/3 of AIS veroorzaakt door vaccingerelateerde en niet-vaccingerelateerde HPV-types met 42,7 % (95 % BI: 23,7, 57,3) en genitale wratten met 82,8 % (95 % BI: 74,3, 88,8) op het einde van het onderzoek.

In de aangepaste ITT-populatie was de toegevoegde waarde 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 % BI: 7,0, 28,4) en 62,5 % (95 % BI: 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 aantallen definitieve cervicale therapieprocedures ongeacht de oorzakelijke HPV-types werd beoordeeld in 18.150 personen 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 aantal vrouwen die een definitieve cervicale therapieprocedure ondergingen (Loop Electro-Excision Procedure of Cold-Knife Conization) met 41,9 % (95 % BI: 27,7; 53,5) op het einde van het onderzoek. In de ITT-populatie bedroeg de overeenkomstige vermindering 23,9 % (95 % BI: 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-types 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 het onderzoek). De werkzaamheid tegen ziekte-eindpunten veroorzaakt door vooraf gespecificeerde combinaties van niet-vaccin HPV-types, werd gemeten. De onderzoeken hadden niet voldoende statistisch onderscheidend vermogen om de werkzaamheid tegen ziekte veroorzaakt door deze individuele HPV-types 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-types (96 % van de totale populatie). De primaire analyse na 3 jaar was niet statistisch significant voor alle vooraf gespecificeerde eindpunten. De uiteindelijke resultaten op het einde van het onderzoek 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 4. Voor samengestelde eindpunten werd een statistisch significante werkzaamheid tegen HPV-types die fylogenetisch gerelateerd zijn aan HPV 16 (primair HPV 31) vastgesteld, terwijl voor HPV-types die fylogenetisch gerelateerd zijn aan HPV 18 (met inbegrip van HPV 45) geen statistisch significante werkzaamheid werd vastgesteld. Voor de 10 individuele HPV-types werd alleen statistische significantie voor HPV 31 bereikt.

*Tabel 4: Resultaten voor CIN 2/3 of AIS bij typespecifieke HPV-naïeve personen<sup>†</sup> (resultaten aan het einde van het onderzoek)*

| Naïef voor $\geq 1$ HPV Type              |          |          |                |                         |
|---|----------|----------|----------------|-------------------------|
| Samengesteld eindpunt                     | Gardasil | Placebo  | % Werkzaamheid | 95 % BI                 |
|   | gevallen | gevallen |                |                         |
| (HPV 31/45) <sup>‡</sup>                  | 34       | 60       | 43,2 %         | 12,1, 63,9              |
| (HPV 31/33/45/52/58) <sup>§</sup>         | 111      | 150      | 25,8 %         | 4,6, 42,5               |
| 10 HPV-types niet in vaccin <sup>  </sup> | 162      | 211      | 23,0 %         | 5,1, 37,7               |
| HPV-16-gerelateerde types (A9-soorten)    | 111      | 157      | 29,1 %         | 9,1, 44,9               |
| HPV 31                                    | 23       | 52       | 55,6 %         | 26,2, 74,1 <sup>†</sup> |
| HPV 33                                    | 29       | 36       | 19,1 %         | < 0, 52,1 <sup>†</sup>  |
| HPV 35                                    | 13       | 15       | 13,0 %         | < 0, 61,9 <sup>†</sup>  |
| HPV 52                                    | 44       | 52       | 14,7 %         | < 0, 44,2 <sup>†</sup>  |
| HPV 58                                    | 24       | 35       | 31,5 %         | < 0, 61,0 <sup>†</sup>  |

| Naïef voor $\geq 1$ HPV Type  |          |          |                |                        |
|---|----------|----------|----------------|------------------------|
| Samengesteld eindpunt   | Gardasil | Placebo  | % Werkzaamheid | 95 % BI                |
|   | gevallen | gevallen |                |                        |
| HPV-18 gerelateerde types (A7-soorten)  | 34       | 46       | 25,9 %         | < 0, 53,9              |
| HPV 39  | 15       | 24       | 37,5 %         | < 0, 69,5 <sup>†</sup> |
| HPV 45  | 11       | 11       | 0,0 %          | < 0, 60,7 <sup>†</sup> |
| HPV 59  | 9        | 15       | 39,9 %         | < 0, 76,8 <sup>†</sup> |
| A5-soorten (HPV 51)   | 34       | 41       | 16,3 %         | < 0, 48,5 <sup>†</sup> |
| A6-soorten (HPV 56)   | 34       | 30       | -13,7 %        | < 0, 32,5 <sup>†</sup> |
| <sup>†</sup> De onderzoeken waren niet opgezet om de werkzaamheid tegen ziekte veroorzaakt door individuele HPV-types vast te stellen.<br><sup>‡</sup> De werkzaamheid was gebaseerd op vermindering van aantallen HPV 31-gerelateerde CIN 2/3 of AIS<br><sup>§</sup> De werkzaamheid was gebaseerd op vermindering van aantallen HPV 31-, 33-, 52- en 58-gerelateerde CIN 2/3 of AIS<br><sup>  </sup> Omvat assay-geïdentificeerde niet-vaccin HPV-types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59. |          |          |                |                        |

### Werkzaamheid bij vrouwen tussen 24 en 45 jaar

De werkzaamheid van Gardasil bij vrouwen tussen 24 en 45 jaar werd beoordeeld in één placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase III klinische studie (Protocol 019, FUTURE III), met in totaal 3817 vrouwen, die werden geïncludeerd en gevaccineerd zonder voorafgaande screening op de aanwezigheid van HPV-infectie.

De primaire werkzaamheidseindpunten omvatten de gecombineerde incidentie van HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde en de gecombineerde incidentie van HPV 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie (zes maanden definitie), genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervicale kankers. De mediane duur van follow-up in deze studie bedroeg 4,0 jaar.

In het langetermijnverlengingsonderzoek van Protocol 019 werden 685 vrouwen gevolgd die tussen 24 en 45 jaar waren tijdens vaccinatie met Gardasil in het basisonderzoek. In de PPE-populatie werden geen gevallen van HPV-ziektes (HPV-types 6/11/16/18-gerelateerde CIN, elke graad, en genitale wratten) waargenomen gedurende 10,1 jaar (mediane follow-up van 8,7 jaar).

### Werkzaamheid bij vrouwen die niet aan het (de) relevante HPV-type(s) in het vaccin waren blootgesteld

De primaire werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd in de ‘per-protocol efficacy’ (PPE) populatie (alle 3 de vaccinaties binnen 1 jaar na opname in het onderzoek, geen grote afwijkingen van het protocol en zonder blootstelling aan het (de) relevante HPV-type(s) voorafgaand aan dosis één en tot en met 1 maand na dosis drie (maand 7)). De werkzaamheid werd vanaf het bezoek in maand 7 gemeten. Over het geheel genomen was 67 % van de personen bij opname in het onderzoek aan geen enkele van de 4 HPV-types blootgesteld (PCR-negatief en seronegatief).

De werkzaamheid van Gardasil tegen de gecombineerde incidentie van HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervicale kankers bedroeg 88,7 % (95 % BI: 78,1, 94,8).

De werkzaamheid van Gardasil tegen de gecombineerde incidentie van HPV 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervicale kankers was 84,7 % (95 % BI: 67,5, 93,7).

### Werkzaamheid bij vrouwen met of zonder voorafgaande infectie of ziekte ten gevolge van HPV 6, 11, 16 of 18

De ‘Full Analysis Set’-populatie (ook wel ITT-populatie genoemd) bevatte vrouwen ongeacht hun HPV-status op dag 1, die ten minste één vaccinatie kregen, en bij wie het tellen van de gevallen startte

op dag 1. Deze populatie benadert de algemene populatie van vrouwen met betrekking tot prevalentie van HPV-infectie of ziekte bij opname in het onderzoek.

De werkzaamheid van Gardasil tegen de gecombineerde incidentie van HPV 6-, 11-, 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS en cervicale kankers bedroeg 47,2 % (95 % BI: 33,5, 58,2).

De werkzaamheid tegen de gecombineerde incidentie van HPV 16- of 18-gerelateerde persisterende infectie, genitale wratten, vulvaire en vaginale laesies, CIN van welke graad dan ook, AIS, en cervicale kankers was 41,6 % (95 % BI: 24,3, 55,2).

Werkzaamheid bij vrouwen (16 tot en met 45 jaar) met bewijs van een voorafgaande infectie met een vaccin-HPV-type (seropositief) die niet meer detecteerbaar was bij de start van de vaccinatie (PCR-negatief)

In post-hoc-analyses van personen (die ten minste één vaccinatie kregen) met bewijs van een voorafgaande infectie met een vaccin-HPV-type (seropositief) die niet meer detecteerbaar was (PCR-negatief) bij de start van de vaccinatie, was de werkzaamheid van Gardasil ter voorkoming van aandoeningen ten gevolge van de terugkeer van hetzelfde HPV-type 100 % (95 % BI: 62,8, 100,0; 0 vs. 12 gevallen [n = 2572 uit gepoolde onderzoeken bij jonge vrouwen]) tegen HPV 6-, 11-, 16-, en 18-gerelateerde CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, en genitale wratten bij vrouwen tussen 16 en 26 jaar. De werkzaamheid was 68,2 % (95 % BI: 17,9, 89,5; 6 vs. 20 gevallen [n = 832 uit gecombineerde onderzoeken met jonge en volwassen vrouwen]) tegen HPV 16- en 18-gerelateerde persisterende infectie bij vrouwen tussen 16 en 45 jaar.

Werkzaamheid bij mannen tussen 16 en 26 jaar

De werkzaamheid tegen HPV 6-, 11-, 16- en 18-gerelateerde externe genitale wratten, peniele/perineale/peri-anele intra-epitheliale neoplasie (PIN) graad 1/2/3 en persisterende infectie werd beoordeeld.

De werkzaamheid van Gardasil bij mannen tussen 16 en 26 jaar werd beoordeeld in 1 placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd fase III klinisch onderzoek (protocol 020), waarin een totaal van 4.055 mannen werd geïncludeerd en gevaccineerd zonder voorafgaande screening op de aanwezigheid van HPV-infectie. De mediane duur van de follow-up bedroeg 2,9 jaar.

De werkzaamheid tegen anale intra-epitheliale neoplasie (AIN graad 1/2/3) en anale kanker, en intra-anele persisterende infectie werd beoordeeld in een subgroep van 598 mannen (GARDASIL = 299; placebo = 299) in protocol 020 die zichzelf identificeerden als mannen die seks hebben met andere mannen (MSM-populatie).

De MSM-populatie heeft een hoger risico op een anale HPV-infectie in vergelijking met de algemene populatie; verwacht wordt dat het absolute voordeel van vaccinatie met betrekking tot preventie van anale kanker in de algemene populatie zeer laag is.

Hiv-infectie was een exclusie criterium (zie rubriek 4.4).

Werkzaamheid bij mannen die niet aan de relevante HPV-types in het vaccin zijn blootgesteld

De primaire werkzaamheidsanalyses met betrekking tot de HPV-types in het vaccin (HPV 6, 11, 16 en 18) werden uitgevoerd in de 'per-protocol efficacy' (PPE)-populatie (d.w.z. alle 3 de vaccinaties binnen 1 jaar na opname in het onderzoek, geen grote afwijkingen van het protocol en naïef voor het (de) relevante HPV-type(s) voorafgaand aan dosis 1 en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7)). De werkzaamheid werd vanaf het moment na het bezoek in maand 7 gemeten. Over het geheel genomen was 83 % van de mannen (87 % van de heteroseksuele proefpersonen en 61 % van de MSM-proefpersonen) bij opname in het onderzoek nog aan geen enkele van de 4 HPV-types blootgesteld (PCR-negatief en seronegatief).

Anale intra-epitheliale neoplasie (AIN) graad 2/3 (matige tot hooggradige dysplasie) werd in de klinische onderzoeken als een surrogaatmarker voor anale kanker gebruikt.

De werkzaamheidsresultaten voor de relevante eindpunten die werden geanalyseerd aan het einde van het onderzoek (mediane duur van de follow-up 2,4 jaar) in de “per-protocol”-populatie worden getoond in tabel 5. De werkzaamheid tegen PIN graad 1/2/3 werd niet aangetoond.

*Tabel 5: Werkzaamheid van Gardasil tegen externe genitale laesies in de PPE\*-populatie van mannen tussen 16 en 26 jaar*

| Eindpunt   | Gardasil |                    | Placebo |                    | %<br>Werkzaamheid<br>(95 % BI) |
|--|----------|--------------------|---------|--------------------|--------------------------------|
|  | N        | Aantal<br>gevallen | N       | Aantal<br>gevallen |                                |
| HPV 6/11/16/18-gerelateerde externe genitale laesies |          |                    |         |                    |                                |
| Externe genitale laesies                             | 1394     | 3                  | 1404    | 32                 | 90,6 (70,1, 98,2)              |
| Genitale wratten                                     | 1394     | 3                  | 1404    | 28                 | 89,3 (65,3, 97,9)              |
| PIN 1/2/3  | 1394     | 0                  | 1404    | 4                  | 100,0 (-52,1,<br>100,0)        |

\* De personen in de PPE-populatie kregen allemaal 3 vaccinaties binnen 1 jaar na opname in het onderzoek, hadden geen grote protocolafwijkingen en waren naïef voor het/de betreffende HPV-type(s) en tot en met 1 maand na dosis 3 (maand 7).

Bij de analyse aan het einde van het onderzoek naar anale laesies in de MSM-populatie (mediane duur van de follow-up was 2,15 jaar) was het preventieve effect tegen HPV 6-, 11-, 16- en 18-gerelateerde AIN 2/3 74,9 % (95 % BI 8,8, 95,4; 3/194 versus 13/208) en tegen HPV 16- of 18-gerelateerde AIN 2/3 86,6 % (95 % BI 0,0, 99,7; 1/194 versus 8/208).

De beschermingsduur tegen anale kanker is op dit moment niet bekend. In het langetermijnverlengingsonderzoek van Protocol 020 werden 917 mannen gevolgd die tussen 16 en 26 jaar waren tijdens vaccinatie met Gardasil tijdens het basisonderzoek. In de PPE-populatie werden geen gevallen van HPV types 6/11-gerelateerde genitale wratten, HPV 6/11/16/18 externe genitale laesies of HPV 6/11/16/18 hooggradige AIN bij MSM waargenomen gedurende 11,5 jaar (mediane follow-up van 9,5 jaar).

#### Werkzaamheid bij mannen met of zonder voorafgaande infectie of ziekte ten gevolge van HPV 6, 11, 16 of 18

De ‘Full Analysis Set’-populatie omvatte mannen ongeacht hun HPV-status op dag 1 die ten minste één vaccinatie kregen en bij wie het tellen van de gevallen startte op dag 1. Deze populatie benadert de algemene populatie van mannen met betrekking tot prevalentie van HPV-infectie of ziekte bij opname in het onderzoek.

De werkzaamheid van GARDASIL tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde externe genitale wratten was 68,1 % (95 % BI: 48,8, 79,3).

De werkzaamheid van GARDASIL tegen HPV 6-, 11-, 16-, 18-gerelateerde AIN 2/3 en HPV 16- of 18-gerelateerde AIN 2/3 in het MSM-subonderzoek was respectievelijk 54,2 % (95 % BI: 18,0, 75,3; 18/275 versus 39/276) en 57,5 % (95 % BI: -1,8, 83,9; 8/275 versus 19/276 gevallen).

#### Bescherming tegen de totale ziektelast van HPV-ziekte bij 16- tot en met 26-jarige mannen

Het effect van Gardasil op het globale risico van externe genitale laesies (EGL's) werd beoordeeld na de eerste dosis bij 2545 personen die werden opgenomen in het fase III werkzaamheidsonderzoek (protocol 020). Onder de mannen die naïef waren voor 14 veel voorkomende HPV-types verminderde de toediening van Gardasil de incidentie van externe genitale laesies veroorzaakt door vaccingerelateerde en niet-vaccingerelateerde HPV-types met 81,5 % (95 % BI: 58,0, 93,0). In de ‘Full Analysis Set’ (FAS)-populatie was het voordeel van het vaccin wat betreft de totale incidentie

van EGL's lager, met een vermindering van 59,3 % (95 % BI: 40,0, 72,9), aangezien Gardasil geen effect heeft op het verloop van infecties of ziektes die aanwezig zijn bij de start van de vaccinatie.

#### Effect op biopsie- en definitieve therapieprocedures

Het effect van Gardasil op aantallen biopsieën en behandelingen van EGL ongeacht de oorzakelijke HPV-types werd beoordeeld bij 2545 personen die werden opgenomen in protocol 020. Bij de HPV-naïeve populatie (naïef voor 14 veel voorkomende HPV-types) verminderde Gardasil het aantal mannen dat een biopsie onderging met 54,2 % (95 % BI: 28,3, 71,4) en het aantal dat behandeld werd met 47,7 % (95 % BI: 18,4, 67,1) aan het einde van het onderzoek. In de FAS-populatie bedroeg de overeenkomstige vermindering 45,7 % (95 % BI: 29,0, 58,7) en 38,1 % (95 % BI: 19,4, 52,6).

#### *Immunogeniciteit*

##### Testen om de immuunrespons te meten

Er is geen minimum antilichaamniveau dat is geassocieerd met bescherming geïdentificeerd voor HPV-vaccins.

De immunogeniciteit van Gardasil werd beoordeeld bij 20.132 (Gardasil n = 10.723; placebo n = 9409) meisjes en vrouwen tussen 9 en 26 jaar, 5417 (Gardasil n = 3109; placebo n = 2308) jongens en mannen tussen 9 en 26 jaar en 3819 vrouwen tussen 24 en 45 jaar (Gardasil n = 1911, placebo n = 1908).

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 epitoop voor elk individueel HPV-type.

##### Immuunrespons op Gardasil op 1 maand na dosis 3

In de klinische onderzoeken bij vrouwen tussen 16 en 26 jaar werden 99,8 %; 99,8 %; 99,8 % en 99,5 % van de personen die Gardasil kregen seropositief voor respectievelijk anti-HPV-6, anti-HPV-11, anti-HPV-16 en anti-HPV-18, 1 maand na dosis 3. In de klinische studie bij vrouwen tussen 24 en 45 jaar werden 98,4 %; 98,1 %; 98,8 % en 97,4 % van de personen die Gardasil kregen seropositief voor respectievelijk anti-HPV-6, anti-HPV-11, anti-HPV-16 en anti-HPV-18, 1 maand na dosis 3. In de klinische studie bij mannen tussen 16 en 26 jaar werden 1 maand na de derde dosis 98,9 %, 99,2 %, 98,8 %, en 97,4 % van de personen die Gardasil kregen seropositief voor respectievelijk anti-HPV-6, anti-HPV-11, anti-HPV-16 en anti-HPV-18. In alle geteste leeftijdsgroepen induceerde Gardasil 1 maand na dosis 3 hoge geometrisch gemiddelde anti-HPV titers (GMT's).

Zoals verwacht waren de waargenomen antilichaamtiteren bij vrouwen tussen 24 en 45 jaar (Protocol 019) lager dan de antilichaamtiteren bij vrouwen tussen 16 en 26 jaar.

Anti-HPV-niveaus bij placebopersonen bij wie een HPV-infectie succesvol door het lichaam was geklaard (seropositief en PCR-negatief) waren aanzienlijk lager dan de anti-HPV niveaus die door het vaccin waren geïnduceerd. Bovendien bleven anti-HPV-niveaus (GMT's) bij gevaccineerde personen even hoog of hoger dan de serostatus-cut-off tijdens de follow-up op lange termijn van de fase III-onderzoeken (zie hierna bij *Persistentie van immuunrespons op Gardasil*).

##### Overbrugging van de werkzaamheid van Gardasil van vrouwen naar meisjes

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

Tabel 6 vergelijkt de anti-HPV 6, 11, 16 en 18 GMTs 1 maand post-dosis 3 bij 9- tot en met 15-jarige



meisjes met die bij 16- tot en met 26-jarige vrouwen.

*Tabel 6: Immunogeniciteitsoverbrugging tussen 9- tot en met 15-jarige meisjes en 16- tot en met 26-jarige vrouwen (Per Protocol populatie) gemeten met cLIA*

|        | <b>9- t/m 15-jarige meisjes<br/>(Protocol 016 en 018)</b> |                      | <b>16- t/m 26-jarige vrouwen<br/>(Protocol 013 en 015)</b> |                      |
|--------|---|----------------------|--|----------------------|
|        | <b>n</b>  | <b>GMT (95 % BI)</b> | <b>n</b>   | <b>GMT (95 % BI)</b> |
| HPV 6  | 915   | 929 (874, 987)       | 2631   | 543 (526, 560)       |
| HPV 11 | 915   | 1303 (1223, 1388)    | 2655   | 762 (735, 789)       |
| HPV 16 | 913   | 4909 (4548, 5300)    | 2570   | 2294 (2185, 2408)    |
| HPV 18 | 920   | 1040 (965, 1120)     | 2796   | 462 (444, 480)       |

GMT – geometrisch gemiddelde titer in mME/ml (mME = milli-Merck-eenheden)

Anti-HPV-reacties op maand 7 bij 9- tot en met 15-jarige meisjes waren niet-inferieur ten opzichte van anti-HPV-reacties bij 16- tot en met 26-jarige 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 geconcludeerd.

In het langetermijnverlengingsonderzoek van Protocol 018 werden 369 meisjes gevolgd die 9 tot en met 15 jaar waren tijdens vaccinatie met Gardasil in het basisonderzoek. In de PPE-populatie werden geen gevallen van HPV-ziektes (HPV-types 6/11/16/18-gerelateerde CIN van elke graad en genitale wratten) waargenomen gedurende 10,7 jaar (mediane follow-up van 10,0 jaar).

#### Overbrugging van de werkzaamheid van Gardasil van mannen naar jongens

Drie klinische onderzoeken (protocollen 016, 018 en 020) zijn gebruikt om de immunogeniciteit van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige jongens te vergelijken met die bij 16- tot en met 26-jarige mannen. In de vaccingroep werd 1 maand na de derde dosis 97,4 tot 99,9 % seropositief voor alle vaccin-serotypes.

Tabel 7 vergelijkt de anti-HPV 6, 11, 16 en 18 GMTs 1 maand post-dosis 3 bij 9- tot en met 15-jarige jongens met die bij 16- tot en met 26-jarige mannen.

*Tabel 7: Immunogeniciteitsoverbrugging tussen 9- tot en met 15-jarige jongens en 16- tot en met 26-jarige mannen (per-protocol populatie) gebaseerd op titers gemeten met cLIA*

|        | <b>9- t/m 15-jarige jongens</b> |                      | <b>16- t/m 26-jarige mannen</b> |                      |
|--------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|
|        | <b>n</b>                        | <b>GMT (95 % BI)</b> | <b>n</b>                        | <b>GMT (95 % BI)</b> |
| HPV 6  | 884                             | 1038 (964, 1117)     | 1093                            | 448 (419, 479)       |
| HPV 11 | 885                             | 1387 (1299, 1481)    | 1093                            | 624 (588, 662)       |
| HPV 16 | 882                             | 6057 (5601, 6549)    | 1136                            | 2403 (2243, 2575)    |
| HPV 18 | 887                             | 1357 (1249, 1475)    | 1175                            | 403 (375, 433)       |

GMT – geometrisch gemiddelde titer in mME/ml (mME= milli-Merck-eenheden)

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

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

In het langetermijnverlengingsonderzoek van Protocol 018 werden 326 jongens gevolgd die 9 tot en

met 15 jaar waren tijdens vaccinatie met Gardasil in het basisonderzoek. In de PPE-populatie werden geen gevallen van HPV-ziektes (HPV-types 6/11/16/18-gerelateerde externe genitale laesies) waargenomen gedurende 10,6 jaar (mediane follow-up van 9,9 jaar).

#### Persistentie van immuunrespons op Gardasil

Bij een subgroep van personen die deelnamen aan de fase III-onderzoeken werd gedurende een lange periode de veiligheid, immunogeniciteit en effectiviteit bestudeerd. De Luminex Immunoassay voor totale IgG (LIA IgG) werd gebruikt om de persistentie van de immuunrespons te beoordelen, in aanvulling op de cLIA.

Bij alle populaties (vrouwen tussen 9 en 45 jaar, mannen tussen 9 en 26 jaar), werden op maand 7 piek anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18 GMT's waargenomen met cLIA. Daarna daalden de GMT's van maand 24 tot en met 48 en vervolgens stabiliseerden ze in het algemeen. De duur van immuniteit na een reeks van 3 doses werd waargenomen tot 14 jaar na vaccinatie.

Meisjes en jongens gevaccineerd met Gardasil op 9 tot en met 15 jarige leeftijd in het Protocol 018 basisonderzoek werden gevolgd in een verlengingsonderzoek. Afhankelijk van het type HPV, waren 10 jaar na vaccinatie respectievelijk 60-96 % en 78-98 % van de patiënten seropositief, gemeten met de cLIA en IgG LIA (zie tabel 8).

*Tabel 8: Langetermijnimmunogeniciteitsdata (per-protocol populatie) gebaseerd op percentage seropositieve personen gemeten met cLIA en IgG LIA (Protocol 018) na 10 jaar, bij meisjes en jongens van 9 tot en met 15 jaar oud*

|        | cLIA |                          | IgG LIA |                          |
|--------|------|--------------------------|---------|--------------------------|
|        | n    | % seropositieve personen | n       | % seropositieve personen |
| HPV 6  | 409  | 89 %                     | 430     | 93 %                     |
| HPV 11 | 409  | 89 %                     | 430     | 90 %                     |
| HPV 16 | 403  | 96 %                     | 426     | 98 %                     |
| HPV 18 | 408  | 60 %                     | 429     | 78 %                     |

Vrouwen gevaccineerd met Gardasil tussen 16- en 23-jarige leeftijd in het Protocol 015 basisonderzoek werden in een verlengingsonderzoek gevolgd. Veertien jaar na vaccinatie waren, gemeten met de cLIA, respectievelijk 91 %, 91 %, 98 % en 52 % seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV-11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18 en waren, gemeten met de IgG LIA, respectievelijk 98 %, 98 %, 100 % en 94 % seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18.

Vrouwen gevaccineerd met Gardasil tussen 24- en 45-jarige leeftijd in het Protocol 019 basisonderzoek zijn gevolgd in een verlengingsonderzoek. Tien jaar na vaccinatie waren, gemeten met de cLIA, respectievelijk 79 %, 85 %, 94 % en 36 % seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18 en waren, gemeten met de IgG LIA, respectievelijk 86 %, 79 %, 100 % en 83 % seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18.

Mannen gevaccineerd met Gardasil tussen 16- en 26-jarige leeftijd in het Protocol 020 basisonderzoek zijn gevolgd in een verlengingsonderzoek. Tien jaar na vaccinatie waren, gemeten met de cLIA, respectievelijk 79 %, 80 %, 95 % en 40 % seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18 en waren, gemeten met de IgG LIA, respectievelijk 92 %, 92 %, 100 % en 92 % seropositief voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18.

In deze onderzoeken waren personen die seronegatief waren voor anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 en anti-HPV 18, gemeten met de cLIA, nog steeds beschermd tegen klinische ziekte na een follow-up van 14 jaar bij vrouwen tussen 16 en 23 jaar, 10 jaar bij vrouwen tussen 24 en 45 jaar en 10 jaar bij mannen tussen 16 en 26 jaar.

### Bewijs voor een anamnestiche reactie (immuungeheugen)

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

### Patiënten met een hiv-infectie

Bij 126 hiv-geïnfecteerde patiënten van 7-12 jaar (van wie 96 Gardasil kregen) is een academisch onderzoek uitgevoerd waarin de veiligheid en immunogeniciteit van Gardasil werd aangetoond. Seroconversie voor alle vier antigenen trad op bij meer dan 96 % van de patiënten. De GMT's waren enigszins lager dan de GMT's die in andere onderzoeken gerapporteerd werden bij proefpersonen van dezelfde leeftijd zonder hiv-infectie. De klinische relevantie van de lagere respons is onbekend. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat van proefpersonen zonder hiv-infectie in andere onderzoeken. Het CD4-percentage en de hiv-RNA-spiegel in plasma werden niet beïnvloed door vaccinatie.

### Immuunrespons op Gardasil met een schema van 2 doses bij personen tussen 9 en 13 jaar

Een klinisch onderzoek toonde aan dat bij meisjes die 2 doses HPV-vaccin kregen met een interval van 6 maanden, de antilichaamresponsen op de 4 HPV-types één maand na de laatste dosis niet-inferieur waren aan die bij jonge vrouwen die 3 doses van het vaccin kregen binnen 6 maanden.

In maand 7 was in de Per Protocol populatie de immuunrespons bij meisjes tussen 9 en 13 jaar (n = 241) die 2 doses Gardasil hadden gekregen (op 0 en 6 maanden) niet-inferieur en numeriek hoger dan de immuunrespons bij vrouwen tussen 16 en 26 jaar (n = 246) die 3 doses Gardasil hadden gekregen (op 0, 2 en 6 maanden).

Bij de controle op maand 36 bleef de GMT bij meisjes (2 doses, n = 86) niet-inferieur aan de GMT bij vrouwen (3 doses, n = 86) voor alle 4 HPV-types.

In hetzelfde onderzoek bij meisjes tussen 9 en 13 jaar was de immuunrespons na een schema van 2 doses numeriek lager dan na een schema met 3 doses (n = 248 op maand 7; n = 82 op maand 36). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

Post-hoc-analyses werden uitgevoerd bij 120 maanden follow-up bij meisjes (2 doses, n = 35; 3 doses, n = 38) en vrouwen (3 doses, n = 30). De GMT-ratio's (meisjes die 2 doses kregen / vrouwen die 3 doses kregen) varieerden van 0,99 tot 2,02 voor alle 4 de HPV-types. De GMT-ratio's (meisjes die 2 doses kregen / meisjes die 3 doses kregen) varieerden van 0,72 tot 1,21 voor alle 4 de HPV-types. De ondergrens van het 95 % BI van alle GMT-ratio's bleef > 0,5 tot en met maand 120 (behalve voor HPV 18 bij meisjes die 2 doses kregen / meisjes die 3 doses kregen). Seropositiviteitspercentages bij meisjes en vrouwen waren > 95 % voor HPV 6, 11 en 16 en seropositiviteitspercentages voor HPV 18 waren > 80 % bij meisjes die 2 doses kregen, > 90 % bij meisjes die 3 doses kregen en > 60 % bij vrouwen die 3 doses kregen, gemeten met de cLIA.

### Preventie van juveniele recidiverende respiratoire papillomatose (*juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis* [JoRRP]) door vaccinatie van meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd

JoRRP wordt veroorzaakt door een infectie van de bovenste luchtwegen. Het ontstaat voornamelijk door HPV-types 6 en 11 die van moeder op kind worden overgedragen tijdens de bevalling. Observationale onderzoeken in de VS en Australië hebben aangetoond dat sinds de introductie van Gardasil in 2006 de incidentie van JoRRP op populatieniveau is gedaald.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

## **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 types 6, 11, 16 en 18. Tijdens de dracht en mogelijk tijdens het zogen werden de antilichamen tegen alle vier de HPV-types op de nakomelingen overgedragen. Er waren geen behandelingsgerelateerde effecten op de ontwikkeling, het gedrag, het reproductievermogen of de vruchtbaarheid bij de nakomelingen.

Gardasil, toegediend aan mannelijke ratten in volledige menselijke dosis (120 µg totaal eiwit), had geen effecten op het reproductievermogen, waaronder vruchtbaarheid, spermatelling en spermamotiliteit, en er waren geen vaccingerelateerde macroscopische of histomorfologische veranderingen van de testes en geen effecten op het testesgewicht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Histidine  
Polysorbaat 80 (E433)  
Borax (E285)  
Water voor injecties

Voor adjuvans, zie rubriek 2.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Gardasil suspensie voor injectie:

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

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

Gardasil dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat het vaccin uit de koelkast is gehaald.

Gegevens uit stabiliteitsonderzoek tonen aan dat de componenten van het vaccin bij een bewaartemperatuur van 8 °C tot 40 °C gedurende 96 uur stabiel blijven. Aan het eind van deze periode dient Gardasil te worden gebruikt of te worden weggegooid. Deze gegevens zijn uitsluitend bedoeld als leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van tijdelijke bewaring boven de

vermelde bewaartemperatuur.

Gardasil suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit:

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

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

Gardasil dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat het vaccin uit de koelkast is gehaald

Gegevens uit stabiliteitsonderzoek tonen aan dat de componenten van het vaccin bij een bewaartemperatuur van 8 °C tot 40 °C gedurende 96 uur stabiel blijven. Aan het eind van deze periode dient Gardasil te worden gebruikt of te worden weggegooid. Deze gegevens zijn uitsluitend bedoeld als leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van tijdelijke bewaring boven de vermelde bewaartemperatuur.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Gardasil suspensie voor injectie:

0,5 ml suspensie in een injectieflacon (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.

Gardasil suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit:

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (glas) met zuigerstop (met gesiliconeerd FluroTec bekleed broombutylelastomeer of niet-bekleed chloorbutylelastomeer) en kapje (broombutyl) voor de tip zonder naald 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 suspensie voor injectie:

- Gardasil kan er voorafgaand aan het schudden uitzien als een heldere vloeistof met een witte neerslag.
- Voorafgaand aan gebruik goed schudden teneinde een suspensie te verkrijgen. Na goed schudden is Gardasil een witte, troebele vloeistof.
- Controleer de suspensie voorafgaand aan toediening visueel op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Gooi het vaccin weg als er deeltjes in aanwezig zijn en/of als het verkleurd blijkt te zijn.
- Trek met behulp van een steriele naald en spuit de vaccindosis van 0,5 ml op uit de injectieflacon met de enkelvoudige dosis.
- Injecteer het vaccin onmiddellijk intramusculair (IM), bij voorkeur ter hoogte van de musculus deltoideus in de bovenarm of in het hogere anterolaterale gebied van de dij.
- Het vaccin dient te worden gebruikt zoals het wordt geleverd. De volledige aanbevolen dosis van het vaccin moet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gardasil suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit:

- Gardasil kan er voorafgaand aan het schudden uitzien als een heldere vloeistof met een witte neerslag.
- Voorafgaand aan gebruik de voorgevulde spuit goed schudden teneinde een suspensie te verkrijgen. Na goed schudden is Gardasil een witte, troebele vloeistof.
- Controleer de suspensie voorafgaand aan toediening visueel op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Gooi het vaccin weg als er deeltjes in aanwezig zijn en/of als het verkleurd blijkt te zijn.
- De verpakking bevat twee naalden van verschillende lengte. Kies op basis van de lengte en het gewicht van uw patiënt de juiste naald voor een geslaagde intramusculaire (IM) toediening.
- Bevestig de naald door rechtsom te draaien tot de naald stevig op de spuit vastzit. Dien de volledige dosis toe volgens het standaardprotocol.
- Injecteer het vaccin onmiddellijk intramusculair (IM), bij voorkeur ter hoogte van de musculus deltoideus in de bovenarm of in het hogere anterolaterale gebied van de dij.
- Het vaccin dient te worden gebruikt zoals het wordt geleverd. De volledige aanbevolen dosis van het vaccin moet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

Gardasil suspensie voor injectie:

EU/1/06/357/001  
EU/1/06/357/002  
EU/1/06/357/018

Gardasil suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit:

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2006  
Datum van laatste verlenging: 27 juli 2011

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN  
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stoffen

Merck Sharp & Dohme LLC  
770 Sumneytown Pike  
West Point, Pennsylvania 19486  
Verenigde Staten

Merck Sharp & Dohme LLC  
2778 South East Side Highway  
Elkton, Virginia 22827  
Verenigde Staten

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr. Boehringer-Gasse 5-11  
Meidling, Wenen, 1121  
Oostenrijk

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

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN  
GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE  
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

#### **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

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

**Gardasil suspensie voor injectie – injectieflacon met enkelvoudige dosis, verpakking van 1, 10, 20**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Gardasil suspensie voor injectie

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

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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 aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat (0,225 mg Al).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, histidine, polysorbaat 80, borax, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie

1 dosis in een injectieflacon, 0,5 ml

10 enkelvoudige doses in injectieflacon, elk 0,5 ml

20 enkelvoudige doses in injectieflacon, elk 0,5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair (IM) gebruik

Goed schudden voor gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon 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**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

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

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

|  |
|--|
| <b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|--|

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN  
WORDEN VERMELD  
TEKST INJECTIEFLACONETIKET**

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

Gardasil suspensie voor injectie  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 dosis, 0,5 ml

**6. OVERIGE**

MSD



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**TEKST BUITENVERPAKKING**  
**Gardasil suspensie voor injectie – voorgevulde spuit zonder naald, verpakking van 1, 10, 20**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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 aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat (0,225 mg Al).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, histidine, polysorbaat 80, borax, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

1 dosis, voorgevulde spuit van 0,5 ml zonder naald

10 enkelvoudige doses, voorgevulde spuit van 0,5 ml zonder naald

20 enkelvoudige doses, voorgevulde spuit van 0,5 ml zonder naald

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair (IM) gebruik

Goed schudden voor gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
De spuit 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**

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

**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**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**TEKST BUITENVERPAKKING**  
**Gardasil suspensie voor injectie – voorgevulde spuit met 1 naald, verpakking van 1, 10, 20**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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 aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat (0,225 mg Al).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, histidine, polysorbaat 80, borax, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit  
1 dosis, voorgevulde spuit van 0,5 ml met 1 naald  
10 enkelvoudige doses, voorgevulde spuit van 0,5 ml met elk 1 naald  
20 enkelvoudige doses, voorgevulde spuit van 0,5 ml met elk 1 naald

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair (IM) gebruik  
Goed schudden voor gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
De spuit 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**

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

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

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

|  |
|--|
| <b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|--|

PC  
SN  
NN

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

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

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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 aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat (0,225 mg Al).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, histidine, polysorbaat 80, borax, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

1 dosis, voorgevulde spuit van 0,5 ml met 2 naalden

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

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

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair (IM) gebruik

Goed schudden voor gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
De spuit 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**

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

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

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

|  |
|--|
| <b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|--|

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etikettekst voorgevulde spuit**

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

Gardasil suspensie voor injectie  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 dosis, 0,5 ml

**6. OVERIGE**

MSD

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Gardasil suspensie voor injectie**

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

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind wordt gevaccineerd want er staat belangrijke informatie in voor u of uw kind.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Gardasil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Gardasil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

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

Deze ziektes omvatten voorstadia van kanker van de vrouwelijke genitaliën (baarmoederhals, vulva en vagina), voorstadia van anale kanker bij mannen en vrouwen, genitale wratten bij mannen en vrouwen, baarmoederhals- en anale kankers. HPV types 16 en 18 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 70 % van de gevallen van baarmoederhalskanker, 75-80 % van de gevallen van anale kanker, 70 % van de HPV-gerelateerde prekankerletsels van de vulva en vagina, 80 % van de HPV-gerelateerde prekankerletsels van de anus. HPV types 6 en 11 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 90 % van de gevallen van genitale wratten.

Gardasil is bedoeld als bescherming tegen deze ziektes. Het vaccin wordt niet gebruikt voor de behandeling van HPV-gerelateerde ziektes. Gardasil heeft geen enkel effect bij personen die reeds een persisterende infectie of ziekte hebben, geassocieerd met een van de vaccin HPV-types. Bij personen die reeds een infectie met een of meer van de vaccin HPV-types hebben, kan Gardasil bescherming bieden tegen ziektes gerelateerd aan de andere vaccin HPV-types.

Gardasil kan niet de ziektes veroorzaken waartegen het bescherming biedt.

Gardasil produceert type-specifieke antilichamen en in klinische onderzoeken is aangetoond dat het vaccin beschermt tegen HPV 6-, 11-, 16- en 18-gerelateerde ziektes bij vrouwen tussen 16 en 45 jaar en bij mannen tussen 16 en 26 jaar. Het vaccin produceert ook type-specifieke antilichamen bij 9- tot en met 15-jarige kinderen en adolescenten.

Gardasil dient gebruikt te worden in overeenstemming met officiële richtlijnen.

## **2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U of uw kind heeft een allergische reactie ontwikkeld na een dosis Gardasil te hebben gekregen.
- U of uw kind lijdt aan een aandoening die gepaard gaat met hoge koorts. Echter, lichte koorts of een bovensteluchtweginfectie (bijvoorbeeld een verkoudheid) is op zich geen reden om de vaccinatie uit te stellen.

### **Wanneer moet u of uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige vóór de vaccinatie wanneer u of uw kind

- een bloedingsstoornis heeft (een ziekte waardoor u meer bloedt dan normaal), bijvoorbeeld hemofilie
- een verzwakt immuunsysteem heeft, bijvoorbeeld door een aangeboren stoornis, hiv-infectie of het gebruik van geneesmiddelen die het immuunsysteem aantasten.

Flauwvallen, soms in combinatie met vallen, kan optreden (vooral bij jongeren tot 18 jaar) na een injectie met een naald. Vertel het daarom aan de arts of verpleegkundige als u bij een eerdere injectie bent flauwgevallen.

Zoals met elk vaccin 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 moet men geschikte voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen blijven gebruiken.

Gardasil biedt geen bescherming tegen andere ziektes 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 over het uitstrijkje van de baarmoederhals/Pap-testen en preventieve en beschermende maatregelen.

*Over welke andere belangrijke informatie betreffende Gardasil moet u of uw kind beschikken*

Langetermijnfollow-uponderzoeken zijn uitgevoerd om de beschermingsduur te bepalen. Het is niet vastgesteld of een herhalingsdosis noodzakelijk is.

### **Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen of vaccins?**

Gardasil kan tijdens hetzelfde bezoek samen met een hepatitis B-vaccin of met een gecombineerd boostervaccin tegen difterie (d) en tetanus (T), al dan niet met kinkhoest [acellulair, component] (ap) en/of poliomyelitis [geïnactiveerd] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vaccins), worden toegediend, maar dan op een andere injectieplaats (een ander lichaamsdeel, bijvoorbeeld 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 (bijvoorbeeld de pil).

Gebruikt u of uw kind naast Gardasil nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gardasil mag aan vrouwen die borstvoeding geven of willen geven, worden toegediend.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

### **Gardasil bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

Uw arts dient Gardasil met een injectie toe. Gardasil is bedoeld voor kinderen en jongeren vanaf 9 jaar en volwassenen.

### **Als u tussen de 9 en 13 jaar oud bent**

Gardasil kan volgens een schema bestaande uit 2 doses worden toegediend:

- Eerste injectie: op de gekozen datum
- Tweede injectie: 6 maanden na de eerste injectie

Als de tweede vaccindosis eerder dan 6 maanden na de eerste dosis wordt gegeven, moet altijd een derde dosis worden gegeven.

Gardasil kan ook volgens een schema bestaande uit 3 doses worden toegediend:

- Eerste injectie: op de gekozen datum
- Tweede injectie: 2 maanden na de eerste injectie
- Derde injectie: 6 maanden na de eerste injectie

De tweede dosis moet minstens een maand na de eerste dosis worden gegeven en de derde dosis minstens 3 maanden na de tweede dosis. De drie doses moeten allemaal binnen een periode van 1 jaar worden toegediend. Raadpleeg uw arts voor meer informatie.

### **Wanneer u 14 jaar of ouder bent**

Gardasil moet volgens een schema bestaande uit 3 doses worden toegediend:

- Eerste injectie: op de gekozen datum
- Tweede injectie: 2 maanden na de eerste injectie
- Derde injectie: 6 maanden na de eerste injectie

De tweede dosis moet minstens een maand na de eerste dosis worden gegeven en de derde dosis minstens 3 maanden na de tweede dosis. De drie doses moeten allemaal binnen een periode van 1 jaar worden toegediend. Raadpleeg uw arts voor meer informatie.

Als Gardasil is toegediend bij de eerste dosis, dan wordt aanbevolen dat Gardasil ook wordt gebruikt om het vaccinatieschema af te ronden.

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 spuit met andere vaccins of oplossingen worden gemengd.

### **Bent u vergeten dit middel 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 de eerste toegediende dosis

Gardasil was, moet het vaccinatieschema worden voltooid met Gardasil en niet met een ander HPV-vaccin.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk vaccin kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden na het gebruik van Gardasil:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen), bijwerkingen op de injectieplaats: pijn, zwelling en roodheid. Ook hoofdpijn is waargenomen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen), bijwerkingen op de injectieplaats: kneuzing, jeuk, pijn in ledemaat. Ook koorts en misselijkheid zijn gemeld.

Soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 personen): knobbel (knobbeltje) op de injectieplaats.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 personen): netelroos (galbulten).

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 personen) werd een moeizame ademhaling (bronchospasme) gemeld.

Wanneer Gardasil tijdens hetzelfde bezoek samen met een gecombineerd boostervaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest [acellulair, component] en poliomyelitis [geïnactiveerd] werd toegediend, kwamen meer hoofdpijn en zwelling op de injectieplaats voor.

*Bijwerkingen die na het op de markt komen werden gemeld zijn onder andere:*

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

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

Net als met andere vaccins werden bijwerkingen gemeld tijdens algemeen gebruik, zoals: gezwollen klieren (hals, oksel of lies); spierzwakte, abnormale sensaties, tintelingen in de armen, benen en het bovenlichaam of verwardheid (syndroom van Guillain-Barré, acute gedissemineerde encefalomyelitis); duizeligheid, braken, gewrichtspijn, spierpijn, ongewone vermoeidheid of zwakte, koude rillingen, algemeen onwel, ziek voelen, gemakkelijker optreden van bloedingen of kneuzingen en huidinfectie op de injectieplaats.

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het injectieflaconetiket

en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stoffen in dit middel zijn: zeer gezuiverd niet-infectieus eiwit van elk van de types (6, 11, 16 en 18) van het humaan papillomavirus.

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer:

|  |              |
|--|--------------|
| Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 6 L1 eiwit <sup>2,3</sup>  | 20 microgram |
| Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 11 L1 eiwit <sup>2,3</sup> | 40 microgram |
| Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 16 L1 eiwit <sup>2,3</sup> | 40 microgram |
| Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 18 L1 eiwit <sup>2,3</sup> | 20 microgram |

<sup>1</sup> Humaan papillomavirus = HPV.

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

<sup>3</sup> geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat adjuvans (0,225 milligram Al).

Amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat is toegevoegd aan dit vaccin als adjuvans. Adjuvantia zijn stoffen die aan bepaalde vaccins worden toegevoegd om de beschermende effecten van het vaccin te versnellen, verbeteren en/of verlengen.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Natriumchloride, histidine, polysorbaat 80 (E433), borax (E285) en water voor injecties.

### **Hoe ziet Gardasil eruit en hoeveel zit er in een 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 uitzien. Na goed schudden is het een witte, troebele vloeistof.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32 (0) 27766211

dpoc\_belux@msd.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,

тел.: + 359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp &amp; Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS

Tlf.: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp &amp; Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)

e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp &amp; Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp &amp; Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd\_info@merck.com

**France**

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp &amp; Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 66 11 333

croatia\_info@merck.com

**Ireland**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo\_ireland@msd.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp &amp; Dohme

Tel.: +370.5.2780.247

msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32 (0) 27766211

dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: + 36.1.888.5300

hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp &amp; Dohme Cyprus Limited.

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp &amp; Dohme B.V.

Tel.: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp &amp; Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp &amp; Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp &amp; Dohme Romania S.R.L

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp &amp; Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386.1.520.4201

msd.slovenia@merck.com



**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371.67364.224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <maand JJJJ>.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor 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. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Voor 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.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Gardasil suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit**

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

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind wordt gevaccineerd want er staat belangrijke informatie in voor u of uw kind.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Gardasil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Gardasil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

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

Deze ziektes omvatten voorstadia van kanker van de vrouwelijke genitaliën (baarmoederhals, vulva en vagina), voorstadia van anale kanker bij mannen en vrouwen, genitale wratten bij mannen en vrouwen, baarmoederhals- en anale kankers. HPV types 16 en 18 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 70 % van de gevallen van baarmoederhalskanker, 75-80 % van de gevallen van anale kanker, 70 % van de HPV-gerelateerde prekankerletsels van de vulva en vagina, 80 % van de HPV-gerelateerde prekankerletsels van de anus. HPV types 6 en 11 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 90 % van de gevallen van genitale wratten.

Gardasil is bedoeld als bescherming tegen deze ziektes. Het vaccin wordt niet gebruikt voor de behandeling van HPV-gerelateerde ziektes. Gardasil heeft geen enkel effect bij personen die reeds een persisterende infectie of ziekte hebben, geassocieerd met een van de vaccin HPV-types. Bij personen die reeds een infectie met een of meer van de vaccin HPV-types hebben, kan Gardasil bescherming bieden tegen ziektes gerelateerd aan de andere vaccin HPV-types.

Gardasil kan niet de ziektes veroorzaken waartegen het bescherming biedt.

Gardasil produceert type-specifieke antilichamen en in klinische onderzoeken is aangetoond dat het vaccin beschermt tegen HPV 6-, 11-, 16- en 18- gerelateerde ziektes bij vrouwen tussen 16 en 45 jaar en bij mannen tussen 16 en 26 jaar. Het vaccin produceert ook type-specifieke antilichamen bij 9- tot en met 15-jarige kinderen en adolescenten.

Gardasil dient gebruikt te worden in overeenstemming met officiële richtlijnen.

## **2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U of uw kind heeft een allergische reactie ontwikkeld na een dosis Gardasil te hebben gekregen.
- U of uw kind lijdt aan een aandoening die gepaard gaat met hoge koorts. Echter, lichte koorts of een bovensteluchtweginfectie (bijvoorbeeld een verkoudheid) is op zich geen reden om de vaccinatie uit te stellen.

### **Wanneer moet u of uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige vóór de vaccinatie wanneer u of uw kind

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

Flauwvallen, soms in combinatie met vallen, kan optreden (vooral bij jongeren tot 18 jaar) na een injectie met een naald. Vertel het daarom aan de arts of verpleegkundige als u bij een eerdere injectie bent flauwgevallen.

Zoals met elk vaccin 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 moet men geschikte voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen blijven gebruiken.

Gardasil biedt geen bescherming tegen andere ziektes 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 over het uitstrijkje van de baarmoederhals/Pap-testen en preventieve en beschermende maatregelen.

*Over welke andere belangrijke informatie betreffende Gardasil moet u of uw kind beschikken*

Langetermijnfollow-uponderzoeken zijn uitgevoerd om de beschermingsduur te bepalen. Het is niet vastgesteld of een herhalingsdosis noodzakelijk is.

### **Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen of vaccins?**

Gardasil kan tijdens hetzelfde bezoek samen met een hepatitis B-vaccin of met een gecombineerd boostervaccin tegen difterie (d) en tetanus (T), al dan niet met kinkhoest [acellulair, component] (ap) en/of poliomyelitis [geïnactiveerd] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vaccins), worden toegediend, maar dan op een andere injectieplaats (een ander lichaamsdeel, bijvoorbeeld 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 (bijvoorbeeld de pil).

Gebruikt u of uw kind naast Gardasil nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gardasil mag aan vrouwen die borstvoeding geven of willen geven, worden toegediend.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

### **Gardasil bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

Uw arts dient Gardasil met een injectie toe. Gardasil is bedoeld voor kinderen en jongeren vanaf 9 jaar en volwassenen.

### **Als u tussen de 9 en 13 jaar oud bent**

Gardasil kan volgens een schema bestaande uit 2 doses worden toegediend:

- Eerste injectie: op de gekozen datum
- Tweede injectie: 6 maanden na de eerste injectie

Als de tweede vaccindosis eerder dan 6 maanden na de eerste dosis wordt gegeven, moet altijd een derde dosis worden gegeven.

Gardasil kan ook volgens een schema bestaande uit 3 doses worden toegediend:

- Eerste injectie: op de gekozen datum
- Tweede injectie: 2 maanden na de eerste injectie
- Derde injectie: 6 maanden na de eerste injectie

De tweede dosis moet minstens een maand na de eerste dosis worden gegeven en de derde dosis minstens 3 maanden na de tweede dosis. De drie doses moeten allemaal binnen een periode van 1 jaar worden toegediend. Raadpleeg uw arts voor meer informatie.

### **Wanneer u 14 jaar of ouder bent**

Gardasil moet volgens een schema bestaande uit 3 doses worden toegediend:

- Eerste injectie: op de gekozen datum
- Tweede injectie: 2 maanden na de eerste injectie
- Derde injectie: 6 maanden na de eerste injectie

De tweede dosis moet minstens een maand na de eerste dosis worden gegeven en de derde dosis minstens 3 maanden na de tweede dosis. De drie doses moeten allemaal binnen een periode van 1 jaar worden toegediend. Raadpleeg uw arts voor meer informatie.

Als Gardasil is toegediend bij de eerste dosis, dan wordt aanbevolen dat Gardasil ook wordt gebruikt om het vaccinatieschema af te ronden.

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.

### **Bent u vergeten dit middel 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 de eerste toegediende dosis

Gardasil was, moet het vaccinatieschema worden voltooid met Gardasil en niet met een ander HPV-vaccin.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk vaccin kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden na het gebruik van Gardasil:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen), bijwerkingen op de injectieplaats: pijn, zwelling en roodheid. Ook hoofdpijn is waargenomen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen), bijwerkingen op de injectieplaats: kneuzing, jeuk, pijn in ledemaat. Ook koorts en misselijkheid zijn gemeld.

Soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 personen): knobbel (knobbeltje) op de injectieplaats.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 personen): netelroos (galbulten).

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 personen) werd een moeizame ademhaling (bronchospasme) gemeld.

Wanneer Gardasil tijdens hetzelfde bezoek samen met een gecombineerd boostervaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest [acellulair, component] en poliomyelitis [geïnactiveerd] werd toegediend, kwamen meer hoofdpijn en zwelling op de injectieplaats voor.

*Bijwerkingen die na het op de markt komen werden gemeld zijn onder andere:*

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

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

Net als met andere vaccins werden bijwerkingen gemeld tijdens algemeen gebruik, zoals: gezwollen klieren (hals, oksel of lies); spierzwakte, abnormale sensaties, tintelingen in de armen, benen en het bovenlichaam of verwardheid (syndroom van Guillain-Barré, acute gedissemineerde encefalomyelitis); duizeligheid, braken, gewrichtspijn, spierpijn, ongewone vermoeidheid of zwakte, koude rillingen, algemeen onwel, ziek voelen, gemakkelijker optreden van bloedingen of kneuzingen en huidinfectie op de injectieplaats.

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket op de spuit

en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stoffen in dit middel zijn: zeer gezuiverd niet-infectieus eiwit van elk van de types (6, 11, 16 en 18) van het humaan papillomavirus.

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer:

|  |              |
|--|--------------|
| Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 6 L1 eiwit <sup>2,3</sup>  | 20 microgram |
| Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 11 L1 eiwit <sup>2,3</sup> | 40 microgram |
| Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 16 L1 eiwit <sup>2,3</sup> | 40 microgram |
| Humaan papillomavirus <sup>1</sup> type 18 L1 eiwit <sup>2,3</sup> | 20 microgram |

<sup>1</sup> Humaan papillomavirus = HPV.

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

<sup>3</sup> geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat adjuvans (0,225 milligram Al).

Amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat is toegevoegd aan dit vaccin als adjuvans. Adjuvantia zijn stoffen die aan bepaalde vaccins worden toegevoegd om de beschermende effecten van het vaccin te versnellen, verbeteren en/of verlengen.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Natriumchloride, histidine, polysorbaat 80 (E433), borax (E285) en water voor injecties.

### **Hoe ziet Gardasil eruit en hoeveel zit er in een 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 uitzien. Na goed schudden is het een witte, troebele vloeistof.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32 (0) 27766211

dpoc\_belux@msd.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,

тел.: + 359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp &amp; Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS

Tlf.: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp &amp; Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)

e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp &amp; Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp &amp; Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd\_info@merck.com

**France**

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp &amp; Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 66 11 333

croatia\_info@merck.com

**Ireland**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo\_ireland@msd.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp &amp; Dohme

Tel.: +370.5.2780.247

msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32 (0) 27766211

dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: + 36.1.888.5300

hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp &amp; Dohme Cyprus Limited.

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp &amp; Dohme B.V.

Tel.: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp &amp; Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp &amp; Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp &amp; Dohme Romania S.R.L

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp &amp; Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386.1.520.4201

msd.slovenia@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371.67364.224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <maand JJJJ>.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

- Gardasil is beschikbaar in een voorgevulde spuit, gebruiksklaar voor intramusculaire (IM) injectie, bij voorkeur in 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.

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