

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cervarix<sup>®</sup> Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
 Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 16, 18] (rekombinant, adjuvantiert, adsorbiert)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

L1-Protein<sup>2,3,4</sup> vom humanen  
 Papillomvirus<sup>1</sup>-Typ 16 20 Mikrogramm  
 L1-Protein<sup>2,3,4</sup> vom humanen  
 Papillomvirus<sup>1</sup>-Typ 18 20 Mikrogramm

<sup>1</sup> Humanes Papillomvirus = HPV

<sup>2</sup> Adjuvantiert mit AS04, das enthält:  
 3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl-  
 lipid A (MPL)<sup>3</sup> 50 Mikrogramm

<sup>3</sup> Adsorbiert an wasserhaltiges Aluminium-  
 hydroxid (Al(OH)<sub>3</sub>) Gesamt:  
 0,5 Milligramm Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup> L1-Protein in Form von nicht-infektiösen,  
 virusähnlichen Partikeln (VLPs), hergestellt  
 mittels rekombinanter DNA-Technologie  
 unter Verwendung eines Baculovirus-Ex-  
 pressionssystems, für das Hi-5 Rix4446-  
 Zellen, die aus *Trichoplusia ni* gewonnen  
 werden, verwendet werden.

Die vollständige Auflistung der sonstigen  
 Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
 Trübe, weiße Suspension. Bei Lagerung  
 kann sich eine feine, weiße Ablagerung mit  
 einem klaren, farblosen Überstand bilden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Cervarix ist ein Impfstoff zur Prävention von  
 prämaligen Läsionen der Zervix und von  
 Zervixkarzinomen, die durch bestimmte on-  
 kogene humane Papillomviren (HPV) verur-  
 sacht werden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1  
 für wichtige Informationen zu Daten, die  
 diese Indikation stützen.

Die Indikation beruht auf dem Nachweis der  
 Wirksamkeit bei Frauen im Alter von 15 bis  
 25 Jahren nach Impfung mit Cervarix und auf  
 der Immunogenität des Impfstoffes bei Mäd-  
 chen und Frauen im Alter von 10 bis 25 Jah-  
 ren.

Cervarix sollte gemäß den offiziellen Impf-  
 empfehlungen angewendet werden.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Das empfohlene Impfschema ist 0, 1, 6 Mo-  
 nate.

Wenn ein flexibles Impfschema notwendig  
 ist, kann die zweite Dosis im Abstand von 1  
 bis 2,5 Monaten nach der ersten Dosis und  
 die dritte Dosis im Abstand von 5 bis  
 12 Monaten nach der ersten Dosis verab-  
 reicht werden.

Es ist noch nicht bekannt, ob eine Auffrisch-  
 impfung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.1).

Es wird empfohlen, dass die Personen, die  
 bereits eine Dosis Cervarix erhalten haben,  
 die komplette Impfserie, bestehend aus

3 Dosen, mit Cervarix abschließen (siehe  
 Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Cervarix wird nicht zur Anwendung bei Mäd-  
 chen unter 10 Jahren empfohlen, da keine  
 ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit  
 und Immunogenität in dieser Altersgruppe  
 vorliegen.

#### Art der Anwendung

Cervarix wird intramuskulär in die Deltoid-  
 region injiziert (siehe auch Abschnitte 4.4  
 und 4.5).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe  
 oder einen der sonstigen Bestandteile.

Die Verabreichung von Cervarix sollte im  
 Falle einer akuten, schweren, mit Fieber  
 einhergehenden Erkrankung auf einen spä-  
 teren Zeitpunkt verschoben werden. Leichte  
 Infekte, wie eine Erkältung, stellen im Allge-  
 meinen jedoch keine Kontraindikation für  
 eine Impfung dar.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Entscheidung, eine Frau mit Cervarix zu  
 impfen, sollte ihr Risiko für eine frühere HPV-  
 Exposition und den möglichen Nutzen, den  
 sie von der Impfung hat, berücksichtigen.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten  
 für den seltenen Fall einer anaphylaktischen  
 Reaktion nach der Gabe des Impfstoffes  
 stets entsprechende medizinische Behand-  
 lungs- und Überwachungsmöglichkeiten  
 sofort verfügbar sein.

Besonders bei Jugendlichen kann es als  
 psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion  
 nach oder sogar vor einer Impfung zu einer  
 Synkope (Ohnmacht) kommen. Diese kann  
 während der Erholungsphase von verschie-  
 denen neurologischen Symptomen wie vor-  
 übergehende Sehstörung, Parästhesie und  
 tonisch-klonische Bewegungen der Glied-  
 maßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maß-  
 nahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch  
 die Ohnmacht zu verhindern.

Cervarix darf auf keinen Fall intravasal oder  
 intradermal verabreicht werden.

Zur subkutanen Verabreichung von Cervarix  
 liegen keine Daten vor.

Wie alle Impfstoffe, die intramuskulär ver-  
 abreicht werden, ist Cervarix mit Vorsicht an  
 Personen mit Thrombozytopenie oder einer  
 anderen Blutgerinnungsstörung zu verabrei-  
 chen, da es bei diesen Personen nach einer  
 intramuskulären Gabe zu Blutungen kom-  
 men kann.

Wie bei jedem Impfstoff kann es sein, dass  
 nicht bei allen Geimpften eine schützende  
 Immunantwort aufgebaut wird.

Cervarix schützt nur vor durch die HPV-  
 Typen 16 und 18 verursachte Erkrankungen  
 und in einem gewissen Umfang vor  
 durch bestimmte andere onkogene HPV-  
 Typen verursachte Erkrankungen (siehe Ab-  
 schnitt 5.1). Deshalb sind weiterhin geeig-  
 nete Vorsichtsmaßnahmen gegen sexuell  
 übertragbare Erkrankungen anzuwenden.

Cervarix ist nur zur Prophylaxe bestimmt  
 und hat keinen Effekt auf aktive HPV-Infektio-

nen oder auf bereits bestehende Erkrankun-  
 gen. Eine therapeutische Wirkung wurde für  
 Cervarix nicht nachgewiesen. Der Impfstoff  
 ist daher nicht zur Behandlung von Zervix-  
 karzinomen oder intraepithelialen Neoplas-  
 sien der Zervix (CIN) indiziert. Der Impfstoff  
 ist außerdem nicht dazu bestimmt, das Fort-  
 schreiten von anderen bereits bestehenden  
 HPV-assoziierten Läsionen oder bereits be-  
 stehenden Infektionen mit HPV-16 oder  
 HPV-18 oder nicht im Impfstoff enthaltenen  
 HPV-Typen zu verhindern (siehe Ab-  
 schnitt 5.1 „Wirksamkeit des Impfstoffes ge-  
 gen HPV-16/18 bei Frauen mit einer nach-  
 gewiesenen HPV-16- oder HPV-18-Infektion  
 zu Studienbeginn“).

Die Impfung ist kein Ersatz für die routine-  
 mäßigen Untersuchungen zur Gebärmutter-  
 halskrebs-Früherkennung. Da kein Impfstoff  
 zu 100% wirksam ist und Cervarix nicht  
 gegen jeden HPV-Typ oder gegen bereits  
 bestehende HPV-Infektionen schützt, blei-  
 ben die routinemäßigen Untersuchungen  
 zur Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung  
 sehr wichtig und sollten den lokalen Emp-  
 fehlungen folgen.

Die Dauer der Schutzwirkung ist noch nicht  
 vollständig bekannt. Die Notwendigkeit und  
 der Zeitpunkt von Auffrischimpfungen sind  
 noch nicht bekannt.

Zur Anwendung von Cervarix bei Personen  
 mit eingeschränkter Immunantwort, wie HIV-  
 infizierte Patienten oder Patienten, die eine  
 immunsuppressive Behandlung erhalten,  
 liegen keine Daten vor. Wie bei anderen  
 Impfstoffen kann es sein, dass bei diesen  
 Personen keine ausreichende Immunant-  
 wort induziert wird.

Es liegen keine Daten zur Unbedenklichkeit,  
 Immunogenität oder Wirksamkeit vor, wenn  
 Cervarix während der Impfserie mit anderen  
 HPV-Impfstoffen ausgetauscht wird.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In allen klinischen Studien wurden Perso-  
 nen, die innerhalb von 3 Monaten vor der  
 ersten Impfdosis Immunglobuline oder Blut-  
 produkte erhalten hatten, ausgeschlossen.

#### Gabe mit anderen Impfstoffen

Cervarix kann zeitgleich mit einem Kombina-  
 tions-Auffrischungsimpfstoff gegen Diphthe-  
 rie (d), Tetanus (T) und Pertussis (azellulär =  
 pa), mit oder ohne inaktivierten Poliomyelitis  
 (IPV) (dTpa-, dTpa-IPV-Impfstoffe) verab-  
 reicht werden, ohne dass es zu einer klinisch  
 relevanten Beeinträchtigung der Antikörper-  
 antwort auf eine der in beiden Impfstoffen  
 enthaltenen Komponenten kommt. Nach  
 Verabreichung von Cervarix einen Monat  
 nach Gabe eines dTpa-IPV-Kombinations-  
 impfstoffes zeigte sich im Vergleich zu der  
 alleinigen Verabreichung von Cervarix eine  
 Tendenz zu niedrigeren Antikörpertitern  
 (GMTs) gegen anti-HPV-16 und anti-HPV-  
 18. Die klinische Bedeutung dieser Be-  
 obachtung ist nicht bekannt.

Cervarix kann gleichzeitig mit einem kombi-  
 nierten Hepatitis A (inaktiviert)- und Hepati-  
 titis B (rDNA)-Impfstoff (Twinrix) oder gleich-  
 zeitig mit einem Hepatitis B (rDNA)-Impfstoff  
 (Engerix-B) verabreicht werden.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Cervarix und Twinrix zeigte sich keine klinisch relevante Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf die HPV- und Hepatitis-A-Antigene. Die geometrischen Mittelwerte der Anti-HBs-Antikörpertiter waren bei der gleichzeitigen Verabreichung signifikant niedriger; die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist jedoch nicht bekannt, da die Seroprotektionsraten unverändert blieben. Der Anteil der Personen mit einem Anti-HBs-Antikörpertiter von  $\geq 10$  ml.E./ml betrug 98,3% bei der gleichzeitigen Verabreichung von Cervarix und Twinrix und 100% bei der alleinigen Verabreichung von Twinrix. Vergleichbare Ergebnisse wurden beobachtet, wenn Cervarix gleichzeitig mit Engerix-B verabreicht wurde. 97,9% der Personen erreichten dabei Anti-HBs-Antikörpertiter von  $\geq 10$  ml.E./ml im Vergleich zu 100% bei alleiniger Verabreichung von Engerix-B.

Wenn Cervarix zeitgleich mit einem anderen injizierbaren Impfstoff angewendet wird, sollten die Impfstoffe stets an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.

#### Gabe mit hormonellen Kontrazeptiva

In klinischen Wirksamkeitsstudien verwendeten ca. 60% der mit Cervarix geimpften Frauen hormonelle Kontrazeptiva. Es gibt keine Hinweise, dass die Gabe von hormonellen Kontrazeptiva einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Cervarix hat.

#### Gabe mit systemischen immunsuppressiven Arzneimitteln

Wie bei anderen Impfstoffen ist davon auszugehen, dass bei Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung erhalten, keine ausreichende Immunantwort induziert wird.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine spezifischen Studien zur Verabreichung des Impfstoffes an schwangere Frauen durchgeführt. Jedoch wurde im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms insgesamt von 3.993 Schwangerschaften berichtet, einschließlich 2.009 bei Frauen, die Cervarix erhalten hatten. Insgesamt war der Anteil der schwangeren Frauen mit einem bestimmten Ausgang der Schwangerschaft (z. B. normales Kind, abnormales Kind einschließlich kongenitale Anomalien, Frühgeburt und Spontanabort) in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Fertilität, Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Diese Daten reichen nicht aus, die Anwendung von Cervarix während der Schwangerschaft zu empfehlen. Die Impfung sollte daher erst nach Ende der Schwangerschaft durchgeführt werden.

Die Auswirkungen auf gestillte Kinder, deren Mütter Cervarix erhalten haben, wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Cervarix sollte während der Stillzeit nur verabreicht werden, wenn die möglichen Vorteile die möglichen Risiken überwiegen.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Klinische Studien

In klinischen Studien mit Mädchen und Frauen im Alter von 10 bis 72 Jahren (zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie waren 79,2% im Alter von 10 bis 25 Jahren) wurde Cervarix an 16.142 Probanden verabreicht, 13.811 Probanden erhielten die Kontrolle. Diese Probanden wurden hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen über die gesamte Studiendauer beobachtet. In einer vorab definierten Untergruppe von Probanden (Cervarix = 8.130 versus Kontrolle = 5.786) wurden die Nebenwirkungen über einen Zeitraum von 30 Tagen nach jeder Impfung untersucht.

Die häufigste Nebenwirkung, die nach der Verabreichung des Impfstoffes beobachtet wurde, war Schmerzen an der Injektionsstelle (bei 78% aller Impfdosen). Die Mehrzahl dieser Reaktionen waren mild oder mäßig und nicht langanhaltend.

Die Nebenwirkungen, bei denen zumindest ein möglicher Zusammenhang zur Impfung gesehen wird, werden nach Häufigkeiten aufgeführt.

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )  
Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )  
Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Gelegentlich: Infektionen der oberen Atemwege

##### Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen  
Gelegentlich: Schwindel

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Gastrointestinale Symptome, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Juckreiz/Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria

##### Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes:

Sehr häufig: Myalgie  
Häufig: Arthralgie

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Schmerzen, Rötung, Schwellung; Müdigkeit  
Häufig: Fieber ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )  
Gelegentlich: andere Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Verhärtung, lokale Parästhesie

Das Nebenwirkungsprofil war bei Probanden mit vorangegangener oder bestehender

HPV-Infektion vergleichbar mit dem bei Probanden, bei denen keine onkogene HPV-DNA nachgewiesen wurde oder die seronegativ für HPV-16- und HPV-18-Antikörper waren.

##### Post-Marketing-Surveillance

Da diese Ereignisse spontan berichtet werden, ist eine verlässliche Abschätzung der Häufigkeit nicht möglich.

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Lymphadenopathie

##### Erkrankungen des Immunsystems:

Allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen), Angioödem

##### Erkrankungen des Nervensystems:

Synkopen oder vasovagale Reaktionen auf die Injektion, manchmal begleitet von tonisch-klonischen Bewegungen (siehe Abschnitt 4.4)

#### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Papillomavirus-Impfstoffe, ATC-Code: J07BM02

##### Wirkmechanismus

Cervarix ist ein adjuvantierter, nicht-infektöser, rekombinanter Impfstoff, der aus hochgereinigten, virusähnlichen Partikeln (VLPs) des Hauptkapsidproteins L1 der onkogenen HPV-Typen 16 und 18 hergestellt wird. Da die VLPs keine virale DNA enthalten, können sie keine Zellen infizieren, sich vermehren oder Erkrankungen verursachen. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Wirksamkeit der L1-VLP-Impfstoffe hauptsächlich durch die Ausbildung einer humoralen Immunantwort vermittelt wird.

HPV-16 und HPV-18 verursachen schätzungsweise ca. 70% aller Zervixkarzinome. Andere onkogene HPV-Typen können auch Zervixkarzinome verursachen (ca. 30%). HPV-45, -31 und -33 sind die drei häufigsten, nicht im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen, die in Plattenepithelkarzinomen (12,1%) und Adenokarzinomen (8,5%) nachgewiesen wurden.

Der Begriff „prä-maligne Läsionen der Zervix“ in Abschnitt 4.1 entspricht hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN2/3).

##### Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Cervarix wurde in zwei kontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Phase 2- und 3-Studien mit insgesamt 19.778 Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren untersucht.

Die Phase 2-Studie (Studie 001/007) schloss nur Frauen ein, die

- DNA-negativ für die onkogenen HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 waren,
- seronegativ für HPV-16 und HPV-18 waren und
- eine normale Zytologie hatten.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Neuinfektion mit HPV-16 und/oder HPV-18. Als zusätzlicher Endpunkt für die Wirksamkeit wurde die persistierende Infektion über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht.

In die Phase 3-Studie (Studie 008) wurden Frauen aufgenommen, ohne dass vorher bestimmt wurde, ob eine HPV-Infektion vorliegt, d.h. unabhängig der bestehenden Zytologie und des serologischen HPV-Status bzw. des HPV-DNA-Status. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit waren mit HPV-16 und/oder HPV-18 (HPV-16/18) assoziierte CIN2+-Läsionen (CIN2/3 oder AIS). Intraepitheliale Neoplasien der Zervix, Grad 2 und 3 (CIN2/3) und Adenokarzinom in situ (AIS) wurden in den klinischen Studien als Surrogatmarker für das Zervixkarzinom verwendet. Zu den sekundären Endpunkten zählte eine persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 und 12 Monaten.

Es zeigte sich, dass eine persistierende Infektion über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ebenfalls ein relevanter Surrogatmarker für das Zervixkarzinom ist.

Prophylaktische Wirksamkeit gegen HPV-16/18-Infektion in einer für onkogene HPV-Typen negativen Population

Nach der Impfung in Studie 001 wurden die Frauen (N = 1.113) bis zu 27 Monate untersucht, um die Wirksamkeit zu bestimmen. Eine Untergruppe von in Studie 001 geimpften Frauen (N = 776) wurde in Studie 007 bis zu 6,4 Jahre (ca. 77 Monate) nach der ersten Dosis (mittlere Nachbeobachtung von 5,9 Jahren) weiter untersucht. In der Studie 001 gab es in der Kontrollgruppe 5 Fälle einer persistierenden HPV-16/18-Infektion über einen Zeitraum von 12 Monaten (4 HPV-16, 1 HPV-18) und 1 Fall von HPV-16 in der Impfstoffgruppe. In der Studie 007 betrug die Wirksamkeit von Cervarix gegen persistierende HPV-16/18-Infektionen über einen Zeitraum von 12 Monaten 100% (95% KI: 80,5; 100). Es gab 16 Fälle einer persistierenden HPV-16-Infektion und 5 Fälle einer persistierenden HPV-18-Infektion, alle waren in der Kontrollgruppe.

Prophylaktische Wirksamkeit gegen HPV-16/18 bei für HPV-16 und/oder HPV-18 negativen Frauen

In der Studie 008 wurde die primäre Analyse für die Wirksamkeit in der gemäß Protokoll geimpften Kohorte („According to Protocol“ (ATP)-Kohorte: Frauen, die 3 Impfdosen erhielten und die im Monat 0 HPV-DNA-negativ und seronegativ und im Monat 6 HPV-DNA-negativ für den in der Analyse betrachteten HPV-Typ waren) durchgeführt. Diese Kohorte umfasste Frauen mit normaler oder niedriggradiger Zytologie zu Studienbeginn und schloss nur Frauen mit hochgradiger Zytologie (0,5% der gesamten Population) aus. Die Fallzahlbestimmung für die ATP-Kohorte begann am Tag 1 nach der dritten Impfdosis.

Insgesamt waren 74% der Frauen negativ für beide HPV-Typen, HPV-16 und HPV-18 (d.h. HPV-DNA-negativ und seronegativ zu Studienbeginn).

Die mittlere Nachbeobachtung der Frauen in der Studie HPV-008 betrug für die TVC-

Kohorte („Total vaccinated cohort“ = gesamte geimpfte Kohorte) ca. 39 Monate nach der ersten Impfdosis und für die ATP-Kohorte 35 Monate nach der dritten Impfdosis.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen CIN2/3 oder AIS (primärer Endpunkt) wird in Tabelle 1 gezeigt. In einer ergänzenden Analyse wurde die Wirksamkeit von Cervarix gegen durch HPV-16/18 verursachte CIN3 oder AIS untersucht.

Weitere Untersuchungen der Fälle mit mehreren HPV-Typen berücksichtigten die HPV-Typen, die in mindestens einer der beiden zytologischen Abstriche vor dem Nachweis der Läsion mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCA) nachgewiesen wurden. Zusätzlich wurden die HPV-Typen berücksichtigt, die in der Läsion nachgewiesen wurden, um den (die) HPV-Typ(en), der (die) höchstwahrscheinlich für die Läsion verantwortlich ist (sind), zu bestimmen (HPV-Typ-Zuteilung). Diese Post-hoc-Analyse schloss Fälle (in der Impfstoff- und der Kontrollgruppe) aus, für die kein ursächlicher Zusammenhang mit während der Studie erworbenen HPV-16- oder HPV-18-Infektionen gesehen wurde. Basierend auf der Post-hoc-Analyse zur HPV-Typ-Zuteilung gab es 1 Fall CIN2/3 oder AIS in der Impfstoffgruppe und 53 Fälle in der Kontrollgruppe (Wirksamkeit 98,1% (96,1% KI: 88,4; 100)) sowie 0 Fälle von CIN3 oder AIS in der Impfstoffgruppe und 8 Fälle in der Kontrollgruppe (Wirksamkeit 100% (96,1% KI: 36,4; 100)).

Zusätzlich wurde eine statistisch signifikante Wirksamkeit gegen CIN2/3 oder AIS, die mit den einzelnen HPV-Typen 16 und 18 assoziiert sind, gezeigt.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen CIN1, die mit HPV-16/18 assoziiert sind, betrug 94,1% in der ATP-Kohorte (96,1% KI: 83,4; 98,5). Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen CIN1/2/3 oder AIS, die mit HPV-16/18 assoziiert sind und die in der ATP-Kohorte beobachtet wurde, betrug 91,7% (96,1% KI: 82,4; 96,7).

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen virologische Endpunkte (persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 und 12 Monaten) im Zusammenhang mit HPV-16/18 in der ATP-Kohorte wird in Tabelle 2 gezeigt.

Wirksamkeit des Impfstoffes gegen HPV-16/18 bei Frauen mit einer nachgewiesenen HPV-16- oder HPV-18-Infektion zu Studienbeginn

Es gibt keinen Nachweis, dass die Frauen vor einer Erkrankung geschützt sind, die durch HPV-Typen verursacht werden, für die sie zu Studienbeginn HPV-DNA-positiv waren. Jedoch sind die Frauen, die bereits vor der Impfung mit einem der in dem Impfstoff enthaltenen HPV-Typen infiziert sind (HPV-DNA-positiv), vor Erkrankungen, die durch den anderen HPV-Typen verursacht werden, geschützt.

**Tabelle 1: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen hochgradige Zervixläsionen, die mit HPV-16/18 assoziiert sind (ATP-Kohorte)**

HPV-16/18-Endpunkt	ATP-Kohorte <sup>(1)</sup>		
	Cervarix (N = 7344)	Control (N = 7312)	% Wirksamkeit (96,1% KI)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2/3 oder AIS	4	56	92,9% (79,9; 98,3)
CIN3 oder AIS	2	10	80,0% (0,3; 98,1)

N = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe  
n = Anzahl der Fälle  
<sup>(1)</sup> ATP-Kohorte: umfasst Frauen, die 3 Impfdosen erhielten und die im Monat 0 HPV-DNA-negativ und seronegativ und im Monat 6 HPV-DNA-negativ für den relevanten HPV-Typ (HPV-16 oder HPV-18) waren  
<sup>(2)</sup> einschließlich 3 Fälle CIN2/3 oder AIS und 2 Fälle CIN3 oder AIS, bei denen in der Läsion ein anderer onkogener HPV-Typ neben HPV-16 oder HPV-18 nachgewiesen wurde. Diese Fälle wurden in der Analyse zur HPV-Typ-Zuteilung (siehe oben im Text) ausgeschlossen.

**Tabelle 2: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen virologische Endpunkte im Zusammenhang mit HPV-16/18 (ATP-Kohorte)**

HPV-16/18-Endpunkt	ATP-Kohorte <sup>(1)</sup>		
	Cervarix	Kontrolle	% Wirksamkeit (96,1% KI)
	n/N	n/N	
Persistierende Infektion (6 Monate)	29/7177	488/7122	94,3% (91,5; 96,3)
Persistierende Infektion (12 Monate)	20/7035	227/6984	91,4% (86,1; 95,0)

N = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe  
n = Anzahl der Fälle  
<sup>(1)</sup> ATP-Kohorte: umfasst Frauen, die 3 Impfdosen erhielten und die im Monat 0 HPV-DNA-negativ und seronegativ und im Monat 6 HPV-DNA-negativ für den relevanten HPV-Typ (HPV-16 oder HPV-18) waren

### Wirksamkeit gegen die HPV-Typen 16 und 18 bei Frauen mit und ohne vorangegangener Infektion oder Erkrankung

Die gesamte geimpfte Kohorte (TVC) umfasste alle Frauen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, ungeachtet ihres HPV-DNA-Status, der Zytologie und Serostatus zu Studienbeginn. Diese Kohorte enthielt Frauen mit oder ohne bestehender und/oder vorangegangener HPV-Infektion. Die Fallzahlbestimmung für die TVC-Kohorte begann am Tag 1 nach der ersten Dosis.

Die Schätzungen zur Wirksamkeit sind in der TVC-Kohorte niedriger, da diese Kohorte Frauen mit bereits bestehenden Infektionen/Läsionen enthält, und nicht erwartet wird, dass diese durch Cervarix beeinflusst werden.

Die TVC-Kohorte entspricht in etwa der allgemeinen Bevölkerung von Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen hochgradige Zervixläsionen, die mit HPV-16/18 assoziiert sind, in der gesamten geimpften Kohorte (TVC) wird in Tabelle 3 gezeigt.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen virologische Endpunkte (persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 und 12 Monaten) im Zusammenhang mit HPV-16/18 in der TVC-Kohorte wird in Tabelle 4 gezeigt.

### Allgemeine Auswirkungen des Impfstoffes auf die Krankheitslast durch HPV-Infektionen

In der Studie HPV-008 wurde die Inzidenz von hochgradigen Zervixläsionen zwischen der Impfstoff- und der Placebogruppe ungeachtet des HPV-DNA-Typs in der Läsion verglichen. In der TVC- und TVC-naiven Kohorte wurde die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen hochgradige Läsionen gezeigt (siehe Tabelle 5). Die TVC-naive Kohorte ist eine Untergruppe der TVC-Kohorte, die Frauen mit normaler Zytologie umfasst, und die zu Studienbeginn HPV-DNA-negativ für 14 onkogene HPV-Typen und seronegativ für HPV-16 und HPV-18 waren.

Cervarix reduzierte die Anwendung bestimmter Verfahren zur Zervixbehandlung (einschließlich Schlingen-[LEEP], Messer- oder Laserkonisation) um 68,8% (96,1% KI: 50,0; 81,2) in der TVC-naiven Kohorte und um 24,7% (96,1% KI: 7,4; 38,9) in der TVC-Kohorte.

### Wirksamkeit bezüglich Kreuzprotektion

Die Wirksamkeit von Cervarix bezüglich Kreuzprotektion gegen histopathologische und virologische Endpunkte (persistente Infektion) wurde in Studie HPV-008 für 12 nicht im Impfstoff enthaltene onkogene HPV-Typen untersucht. Die Studie war nicht zur Beurteilung der Wirksamkeit gegen Erkrankungen ausgelegt, die durch die einzelnen HPV-Typen verursacht wurden. Die Analyse zum primären Endpunkt war durch multiple Ko-Infektionen in den CIN2+-Läsionen beeinflusst. Anders als histopathologische Endpunkte sind virologische Endpunkte weniger durch multiple Infektionen beeinflussbar. Es wurde nur für HPV-31 eine konsistente Kreuzprotektion für alle Endpunkte (persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 und 12 Monaten, CIN Grad 2/3 oder AIS) und in allen Studien-Kohorten

**Tabelle 3: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen hochgradige Zervixläsionen, die mit HPV-16/18 assoziiert sind (TVC-Kohorte)**

HPV-16/18-Endpunkt	TVC-Kohorte <sup>(1)</sup>		
	Cervarix (N = 8667)	Kontrolle (N = 8682)	% Wirksamkeit (96,1% KI)
	n	n	
CIN2/3 oder AIS	82	174	52,8% (37,5; 64,7)
CIN3 oder AIS	43	65	33,6% (<0; 56,9)

N = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe  
n = Anzahl der Fälle  
<sup>(1)</sup> TVC-Kohorte: umfasst alle geimpften Frauen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, ungeachtet ihres HPV-DNA-Status, der Zytologie und Serostatus zu Studienbeginn. Diese Kohorte enthält Frauen mit vorbestehenden Infektionen/Läsionen.

**Tabelle 4: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen virologische Endpunkte im Zusammenhang mit HPV-16/18 (TVC-Kohorte)**

HPV-16/18-Endpunkt	TVC-Kohorte <sup>(1)</sup>		
	Cervarix	Kontrolle	% Wirksamkeit (96,1% KI)
	n/N	n/N	
Persistierende Infektion (6 Monate)	498/8856	1103/8859	56,4% (51,3; 61,1)
Persistierende Infektion (12 Monate)	327/8625	610/8648	47,3% (39,2; 54,4)

N = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe  
n = Anzahl der Fälle  
<sup>(1)</sup> TVC-Kohorte: umfasst alle geimpften Frauen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, ungeachtet ihres HPV-DNA-Status, der Zytologie und Serostatus zu Studienbeginn.

**Tabelle 5: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen hochgradige Zervixläsionen ungeachtet des HPV-DNA-Typs in der Läsion**

	Cervarix		Kontrolle		% Wirksamkeit (96,1% KI)
	N	Fälle	N	Fälle	
<b>CIN2/3 oder AIS</b>					
TVC-naive Kohorte <sup>(1)</sup>	5449	33	5436	110	70,2% (54,7; 80,9)
TVC-Kohorte <sup>(2)</sup>	8667	224	8682	322	30,4% (16,4; 42,1)
<b>CIN3 oder AIS</b>					
TVC-naive Kohorte <sup>(1)</sup>	5449	3	5436	23	87,0% (54,9; 97,7)
TVC-Kohorte <sup>(2)</sup>	8667	77	8682	116	33,4% (9,1; 51,5)

N = Anzahl der Frauen in jeder Gruppe  
<sup>(1)</sup> TVC-naive Kohorte: umfasst alle geimpften Frauen (die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten) mit normaler Zytologie, und die zu Studienbeginn HPV-DNA-negativ für 14 onkogene HPV-Typen sowie seronegativ für HPV-16 und HPV-18 waren.  
<sup>(2)</sup> TVC-Kohorte: umfasst alle geimpften Frauen, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten, ungeachtet ihres HPV-DNA-Status, der Zytologie und Serostatus zu Studienbeginn.

gezeigt. Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen persistierende Infektionen über einen Zeitraum von 6 Monaten wurde in allen Studien-Kohorten auch für HPV-33 und HPV-45 gezeigt.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen persistierende Infektion über einen Zeitraum von 6 Monaten und CIN2/3 oder AIS wird für die einzelnen nicht im Impfstoff enthaltenen onkogenen HPV-Typen in Tabelle 6 auf Seite 5 gezeigt (ATP-Kohorte).

### Immunogenität

#### Immunantwort auf Cervarix nach der Grundimmunisierung

Ein minimaler Antikörperspiegel, der mit einem Schutz assoziiert wird gegen CIN Grad 2 oder 3 oder gegen eine persistierende Infektion, hervorgerufen durch einen der

im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen, ist für HPV-Impfstoffe nicht definiert.

Die Antikörper-Antwort auf HPV-16 und HPV-18 wurde mit einem typspezifischen, direkten ELISA (Version 2, MedImmune-Methodik, von GSK modifiziert) gemessen, für den gezeigt wurde, dass er mit dem Pseudovirion-basierten Neutralisationstest (PBNA) korreliert.

Die Immunogenität, die durch 3 Dosen Cervarix hervorgerufen wird, wurde bei 5.303 Mädchen/Frauen im Alter von 10 bis 55 Jahren untersucht.

In klinischen Studien betrug die Serokonversionsrate für die beiden HPV-Typen 16 und 18 bei ursprünglich seronegativen Probanden einen Monat nach der dritten Dosis mehr als 99%. Die durch den Impfstoff

**Tabelle 6: Wirksamkeit des Impfstoffes gegen nicht im Impfstoff enthaltene onkogene HPV-Typen**

ATP-Kohorte <sup>(1)</sup>						
HPV-Typ	Persistierende Infektion (6 Monate)			CIN2/3 oder AIS		
	Cervarix	Kontrolle	% Wirk-samkeit (96,1% KI)	Cervarix	Kontrolle	% Wirk-samkeit (96,1% KI)
	n	n		n	n	
<b>HPV-16-verwandte Typen (A9-Spezies)</b>						
HPV-31	45	199	77,50% (68,3; 84,4)	2	25	92,00% (66,0; 99,2)
HPV-33	55	100	45,10% (21,7; 61,9)	12	25	51,90% (<0; 78,9)
HPV-35	55	43	-28,40% (<0; 17,2)	1	6	83,30% (<0; 99,7)
HPV-52	293	315	7,40% (<0; 22,0)	12	14	14,30% (<0; 65,4)
HPV-58	111	101	-10,30% (<0; 17,7)	6	17	64,50% (1,5; 89,2)
<b>HPV-18-verwandte Typen (A7-Spezies)</b>						
HPV-39	147	149	1,00% (<0; 22,7)	3	10	69,80% (<0; 95,2)
HPV-45	19	79	76,10% (59,1; 86,7)	0	4	100% (<0; 100)
HPV-59	56	59	4,80% (<0; 36,4)	1	4	74,90% (<0; 99,6)
HPV-68	138	134	-3,10% (<0; 20,3)	5	11	54,40% (<0; 88,4)
<b>Andere Typen</b>						
HPV-51	304	354	14,50% (<0; 27,4)	10	27	62,90% (18,0; 84,7)
HPV-56	182	174	-5,00% (<0; 16,1)	4	10	59,90% (<0; 91,5)
HPV-66	168	178	5,70% (<0; 24,9)	4	10	60,00% (<0; 91,6)

n = Anzahl der Fälle  
<sup>(1)</sup> ATP-Kohorte: umfasst Frauen, die 3 Impfdosen erhielten und die im Monat 0 HPV-DNA-negativ und seronegativ und im Monat 6 HPV-DNA-negativ für den relevanten HPV-Typ waren. Die Grenzwerte des Konfidenzintervalls zur Wirksamkeit des Impfstoffes wurden berechnet. Wenn der untere Grenzwert des Konfidenzintervalls kleiner 0 ist, ist die Wirksamkeit nicht statistisch signifikant.

induzierten geometrischen Mittelwerte (GMT) für IgG waren weit über den Titern, die bei Frauen mit vorangegangenen Infektionen, bei denen die HPV-Infektion ausgeheilt war (natürliche Infektion), beobachtet wurden. Ursprünglich seropositive und seronegative Probanden erreichten vergleichbare Titer nach der Impfung.

#### Persistenz der Immunantwort auf Cervarix

Die Studie 001/007 mit Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren zum Zeitpunkt der Impfung untersuchte die Immunantwort gegen HPV-16 und HPV-18 bis zu 76 Monate nach der ersten Impfdosis. In Studie 023 (eine Untergruppe von Studie 001/007) wurde die Immunantwort bis zum Monat 101 weiter untersucht. Von 87 Frauen in der Impfstoffgruppe lagen Daten zur Immunogenität im Zeitraum von Monat 95 bis Monat 101 nach der ersten Impfstoffdosis vor (mittlere Nachbeobachtung von 7,9 Jahren). Von diesen Frauen blieben 100% (95% KI: 95,8; 100) im ELISA-Test seropositiv für HPV-16 und HPV-18.

Die durch den Impfstoff induzierten GMTs für IgG gegen HPV-16 und HPV-18 waren im Monat 7 am höchsten und fielen bis zum Monat 18 auf ein Plateau ab, das bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase im Zeitraum Monat 95 bis Monat 101 konstant blieb. Die ELISA GMTs für HPV-16 und HPV-18 waren am Ende der Nachbeobachtungsphase noch mindestens 10-fach höher als die ELISA GMTs bei Frauen, bei denen eine natürliche HPV-Infektion ausgeheilt war. In der klinischen Studie 008 war die Immunogenität bis zum Monat 36 vergleichbar mit der Immunantwort, die in der Studie 001 beobachtet wurde. Es wurde ein vergleichbares kinetisches Profil für die neutralisierenden Antikörper beobachtet.

In einer anderen klinischen Studie (Studie 014) mit Frauen im Alter von 15 bis 55 Jahren waren alle Probanden nach der dritten Dosis (im Monat 7) seropositiv für HPV-16 und HPV-18. Jedoch waren die GMTs bei Frauen über 25 Jahren niedriger. Trotzdem blieben alle Probandinnen während der ganzen Nachbeobachtungsphase (bis Monat 18) für beide HPV-Typen seropo-

sitiv. Die Antikörperspiegel blieben eine Zehnerpotenz über denen nach einer natürlichen Infektion.

#### Beleg für eine anamnestiche Immunantwort (Immungedächtnis)

In Studie 024 (eine Untergruppe der Studie 001/007) erhielten 65 Frauen eine zusätzliche Impfung Cervarix in einem mittleren Abstand von 6,8 Jahren nach Verabreichung der ersten Impfstoffdosis. Es wurde eine anamnestiche Immunantwort auf HPV-16 und HPV-18 eine Woche und einen Monat nach der zusätzlichen Impfung beobachtet (gemessen mit ELISA). Die GMTs, die einen Monat nach der zusätzlichen Impfung beobachtet wurden, waren höher als die GMTs einen Monat nach Abschluss der 3-Dosen-Grundimmunisierung.

#### Übertragbarkeit der Wirksamkeitsdaten von Cervarix von jungen, erwachsenen Frauen auf Mädchen

In zwei klinischen Studien, die bei Mädchen im Alter von 10 bis 14 Jahren durchgeführt wurden, waren alle Probanden nach der dritten Dosis (im Monat 7) seropositiv für HPV-Typ 16 und 18. Die GMTs waren mindestens 2-fach höher als bei Frauen im Alter von 15 bis 25 Jahren. Auf Grundlage dieser Immunogenitätsdaten kann abgeleitet werden, dass die Wirksamkeit von Cervarix auf Mädchen im Alter von 10 bis 14 Jahren übertragbar ist.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften ist für Impfstoffe nicht erforderlich.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, lokalen Verträglichkeit, Fertilität, embryo-fetalen und postnatalen Toxizität (bis zum Ende der Stillzeit) lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Serologische Daten bei Ratten lassen vermuten, dass HPV-16- und HPV-18-Antikörper während der Stillzeit über die Milch übertragen werden. Jedoch ist nicht bekannt, ob die durch den Impfstoff gebildeten Antikörper beim Menschen in die Muttermilch übergehen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid (NaCl)  
 Natriumdihydrogenphosphat-dihydrat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O)  
 Wasser für Injektionszwecke  
 Adjuvanzien siehe Abschnitt 2.

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Cervarix sollte sobald wie möglich nach Entnahme aus dem Kühlschrank verabreicht werden. Jedoch zeigen Stabilitätsdaten,

dass Cervarix in Einzeldosisbehältnissen stabil bleibt und verabreicht werden kann, wenn der Impfstoff außerhalb des Kühlschranks bis zu 3 Tage bei Temperaturen von 8 °C bis 25 °C oder bis zu einem Tag bei Temperaturen von 25 °C bis 37 °C aufbewahrt wurde.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).  
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbendichtungsstopfen (Butylgummi) mit oder ohne Nadeln in Packungsgrößen zu 1 und 10.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

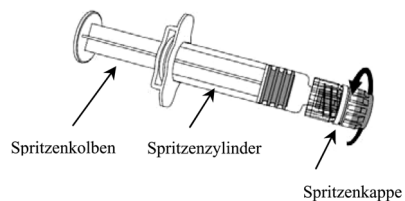
Bei Lagerung der Fertigspritze kann sich eine feine, weiße Ablagerung mit einem klaren, farblosen Überstand bilden. Dies ist jedoch kein Anzeichen für eine Qualitätsminderung.

Vor der Verabreichung ist der Inhalt der Fertigspritze – vor und nach dem Schütteln – per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Wenn solche Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

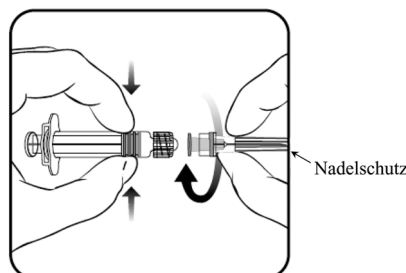
Der Impfstoff ist vor der Verabreichung gut zu schütteln.

#### Anleitung für die Verabreichung des Impfstoffes in einer Fertigspritze

1. Halten Sie den Spritzenzylinder in einer Hand (vermeiden Sie, die Spritze am Kolben zu halten), drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab.



2. Um die Nadel an der Spritze anzubringen, drehen Sie die Nadel im Uhrzeigersinn in die Spritze bis sie fest sitzt.



3. Entfernen Sie den Nadelschutz, der gelegentlich ein wenig fest sitzen kann.

4. Verabreichen Sie den Impfstoff.

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

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgien

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/419/004  
EU/1/07/419/005  
EU/1/07/419/006  
EU/1/07/419/007  
EU/1/07/419/008  
EU/1/07/419/009

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. September 2007

#### 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

#### 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
80700 München  
Service Tel.: 0800 1 22 33 55  
Service Fax: 0800 1 22 33 66  
E-Mail: [produkt.info@gsk.com](mailto:produkt.info@gsk.com)  
<http://www.glaxosmithkline.de>

#### 13. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

EU/1/07/419/008  
1 Fertigspritze (ohne Nadel)  
EU/1/07/419/009  
10 Fertigspritzen (ohne Nadeln)

PAE 14851, 14852

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin