

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cervarix® 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

- 1 Humanes Papillomvirus = HPV
- 2 Adjuvantiert mit AS04, das enthält: 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl-lipid A (MPL)<sup>3</sup> 50 Mikrogramm
- 3 Adsorbiert an wasserhaltiges Aluminiumhydroxid (Al(OH)<sub>3</sub>)  
 Gesamt: 0,5 Milligramm Al<sup>3+</sup>
- 4 L1-Protein in Form von nicht-infektiösen, virusähnlichen Partikeln (VLPs<sup>5</sup>), hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie unter Verwendung eines Baculovirus-Expressionssystems, 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 zur Prävention von hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN<sup>6</sup>, Grad 2 und 3) und Zervixkarzinomen bestimmt, die durch die Typen 16 und 18 des humanen Papillomvirus (HPV) verursacht werden.

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 Mädchen und Frauen im Alter von 10 bis 25 Jahren.

Siehe Abschnitt 5.1 für Informationen, die eine Wirksamkeit von Cervarix zur Prävention von mit HPV-16 und/oder HPV-18 assoziierten CIN, Grad 2 und 3 unterstützen.

Cervarix sollte gemäß den offiziellen Impfeempfehlungen angewendet werden.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Das empfohlene Impfschema ist 0, 1, 6 Monate.

Es ist noch nicht bekannt, ob eine Auffrischung 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).

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

Cervarix wird intramuskulär in die Deltoidregion 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 späteren Zeitpunkt verschoben werden. Leichte Infekte, wie eine Erkältung, stellen im Allgemeinen jedoch keine Kontraindikation für eine Impfung dar.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Cervarix darf auf keinen Fall intravasal oder intradermal verabreicht werden. Zur subkutanen Verabreichung von Cervarix liegen keine Daten vor.

Wie alle Impfstoffe, die intramuskulär verabreicht werden, ist Cervarix mit Vorsicht an Personen mit Thrombozytopenie oder einer anderen Blutgerinnungsstörung zu verabreichen, da es bei diesen Personen nach einer intramuskulären Gabe zu Blutungen kommen kann.

Die Impfung ist kein Ersatz für die regelmäßigen Untersuchungen zur Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung oder für die zu ergreifenden Vorsichtsmaßnahmen gegen eine HPV-Infektion und sexuell übertragbare Erkrankungen.

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

Cervarix schützt vor der Erkrankung, die durch die HPV-Typen 16 und 18 verursacht wird. Andere onkogene HPV-Typen können auch Zervixkarzinome verursachen. Deshalb sind Routineuntersuchungen zur Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung weiterhin sehr wichtig und sollten entsprechend den nationalen Empfehlungen durchgeführt werden.

Eine therapeutische Wirkung wurde für Cervarix nicht nachgewiesen. Der Impfstoff ist daher nicht zur Behandlung von Zervixkarzinomen, intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN) oder anderen bereits bestehenden HPV-assoziierten Läsionen indiziert.

Cervarix verhindert nicht die Entstehung von HPV-assoziierten Läsionen, wenn die Frauen bereits zum Zeitpunkt der Impfung mit HPV-16 oder HPV-18 infiziert sind.

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

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 Immunantwort 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 Personen, die innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Impfdosis Immunglobuline oder Blutprodukte erhalten hatten, ausgeschlossen.

*Gabe mit anderen Impfstoffen*

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Cervarix mit anderen Impfstoffen vor.

*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 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es wurden keine spezifischen Studien zur Verabreichung des Impfstoffes an schwangere Frauen durchgeführt. Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms vor Erteilung der Zulassung wurde insgesamt von 1.737 Schwangerschaften berichtet, einschließlich 870 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.

<sup>5</sup> VLPs: virus-like particles  
<sup>6</sup> CIN: cervical intraepithelial neoplasia

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**

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 (≥ 1/10)  
 Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)  
 Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Gelegentlich: Infektionen der oberen Atemwege

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Schmerzen, Rötung, Schwellung; Müdigkeit  
 Häufig: Fieber (≥ 38 °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.

**4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Viraler Impfstoff, ATC-Code: J07BM02

*Wirkmechanismus*

Cervarix ist ein nicht-infektiöser, 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 ca. 70% aller Zervixkarzinome weltweit.

*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 assoziierte CIN2+-Läsionen. Zu den sekundären Endpunkten zählte eine persistierende Infektion über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Intraepitheliale Neoplasien der Zervix (CIN), Grad 2 und 3 wurden in den klinischen Studien als Surrogatmarker für das Zervixkarzinom verwendet.

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 5,5 Jahre nach der ersten Dosis (mittlere Nachbeobachtung von 5 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: 66,5; 100). Es gab 10 Fälle einer persistierenden HPV-16-Infektion und 4 Fälle einer persistierenden HPV-18-Infektion, alle waren in der Kontrollgruppe.

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

In der Studie 008 wurde die primäre Analyse für die Wirksamkeit in der gesamten geimpften Kohorte (TVC<sup>7</sup>-1) durchgeführt. Diese Kohorte umfasste nur Frauen, die zu Studienbeginn HPV-DNA-negativ und seronegativ für HPV-16 oder HPV-18 waren und die mindestens eine Dosis Cervarix oder den Kontrollimpfstoff erhalten hatten. Frauen mit hochgradiger oder fehlender Zytologie (0,5%) wurden aus der Analyse zur Bestimmung der Wirksamkeit ausgeschlossen.

Insgesamt waren 74,0% der Frauen zu Studienbeginn negativ gegenüber beiden HPV-Typen, HPV-16 und HPV-18.

Die Wirksamkeit von Cervarix zur Prävention von mit HPV-16 und/oder HPV-18-assoziierten CIN2+-Läsionen, die bis zu 15 Monate nach der letzten Impfstoff- oder Kontrolldosis untersucht wurde und die Rate der persistierenden Infektionen über einen Zeitraum von 12 Monaten in der TVC-1-Kohorte sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Siehe Tabelle auf Seite 3

Alle Endpunkte erreichten für HPV-16 statistische Signifikanz. Für HPV-18 war der Unterschied zwischen Impfstoff- und Kontrollgruppen bezüglich CIN2+-Läsionen und persistierender Infektion über einen Zeitraum von 12 Monaten (TVC-1-Kohorte) statistisch nicht signifikant. Jedoch erreichte der Endpunkt „persistierende Infektion über einen Zeitraum von 12 Monaten“ für HPV-18 in einer weiteren, vorab definierten Analyse (TVC-2) statistische Signifikanz mit einer Wirksamkeit von 89,9% (97,9% KI: 11,3; 99,9). Die TVC-2-Analyse war identisch mit der TVC-1-Analyse, außer dass Frauen mit abnormaler Zytologie zu Studienbeginn ausgeschlossen wurden. Ein Fall wurde in der Impfstoffgruppe und 10 Fälle in der Kontrollgruppe beobachtet.

Einige der CIN2+-Läsionen enthielten mehrere onkogene Typen (einschließlich HPV-Typen, die nicht im Impfstoff enthalten sind). Um die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen

<sup>7</sup> TVC: total vaccinated cohort

Studie 008	Cervarix		Kontrolle		Wirksamkeit (97,9% KI)
	N	n	N	n	
<b>CIN2+ (primärer Endpunkt)</b>					
HPV-16 und/oder 18*	7788	2	7838	21	90,4 (53,4; 99,3)
HPV-16	6701	1	6717	15	93,3 (47,0; 99,9)
HPV-18	7221	1	7258	6	83,3 (<0,0; 99,9)
<b>Persistierende Infektion über einen Zeitraum von 12 Monaten (sekundärer Endpunkt)</b>					
HPV-16 und/oder 18*	3386	11	3437	46	75,9 (47,7; 90,2)
HPV-16	2945	7	2972	35	79,9 (48,3; 93,8)
HPV-18	3143	4	3190	12	66,2 (<0,0; 94,0)

N = Anzahl der Probanden in jeder Gruppe der TVC-1-Kohorte  
n = Anzahl der Fälle  
\* Endpunkte gemäß Protokoll

Läsionen, die wahrscheinlich im ursächlichen Zusammenhang mit HPV-16 und/oder HPV-18 stehen, zu bestimmen, wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt. Diese Post-Hoc-Analyse (klinische Fallzuteilung) legte einen ursächlichen Zusammenhang eines HPV-Typen mit der Läsion fest, wenn dieser HPV-Typ in zytologischen Abstrichen vor dem Nachweis der Läsion zu finden war. Auf Grundlage dieser Fallzuteilung wurden 3 CIN2+ -Fälle (2 in der Impfstoff- und 1 in der Kontrollgruppe) aus der Analyse herausgenommen, bei denen kein ursächlicher Zusammenhang mit während der Studie erworbenen HPV-16- oder HPV-18-Infektionen gesehen wurde. Basierend auf dieser Analyse gab es keinen Fall in der Impfstoffgruppe und 20 Fälle in der Kontrollgruppe (Wirksamkeit 100%; 97,9% KI: 74,2; 100).

Prophylaktische Wirksamkeit bei Frauen mit bestehender oder vorangegangener HPV-Infektion

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

Bei ca. 26% der Frauen in Studie 008 wurde eine bestehende und/oder vorangegangene Infektion nachgewiesen. Bei 20% der Frauen wurde eine vorangegangene Infektion (d. h. seropositiv für HPV-16 und/oder HPV-18) nachgewiesen. Zum Zeitpunkt der Impfung waren 7% der Frauen infiziert (d. h. DNA-positiv für HPV-16 und/oder HPV-18), von denen nur 0,5% DNA-positiv für beide Typen waren.

**Immunogenität**

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 ELISA gemessen, für den gezeigt wurde,

dass er mit dem Pseudovirion-basierten Neutralisationstest 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 99,9%. Die durch den Impfstoff induzierten geometrischen Mittelwerte (GMT<sup>8</sup>) 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.

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 64 Monate nach der ersten Impfdosis.

Die durch den Impfstoff induzierten geometrischen Mittelwerte (GMT) 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 Monat 64 konstant blieb. Am Ende der Nachbeobachtungsphase im Monat 64 waren die GMTs für HPV-16 und HPV-18 noch mindestens 11-fach höher als bei vormals infizierten Frauen, bei denen die HPV-Infektion ausgeheilt ist. Mehr als 98% der Frauen waren zu diesem Zeitpunkt noch seropositiv für beide Antigene. In der klinischen Studie 008 war die Immunogenität im Monat 7 vergleichbar mit der Immunantwort, die in der Studie 001 beobachtet wurde.

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-

<sup>8</sup> GMT: geometric mean titre

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

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**

3 Jahre

**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 werfen.

Der Impfstoff ist vor der Verabreichung gut zu schütteln.

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/1/07/419/001  
EU/1/07/419/002  
EU/1/07/419/003  
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

20. 09. 2007

### 10. STAND DER INFORMATION

September 2007

### 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  
<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: 10279, 10280

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin