

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dengvaxia, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Tetravalenter Dengue-Impfstoff (lebend, attenuiert)

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml):

Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 1 (lebend, attenuiert)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/Dosis**

Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 2 (lebend, attenuiert)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/Dosis**

Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 3 (lebend, attenuiert)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/Dosis**

Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 4 (lebend, attenuiert)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/Dosis**

* Produziert in Vero-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie. Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVO).

** CCID₅₀: Zellkultur-infektiöse Dosis 50 %.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 41 Mikrogramm Phenylalanin und 9,38 Milligramm Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Weißes, homogenes, gefriergetrocknetes Pulver mit eventueller Retraktion am Boden (ringförmiger Kuchen möglich).

Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Lösung.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dengvaxia wird angewendet zur Prävention von Denguefieber, das durch die Dengue-Virus-Serotypen 1, 2, 3 und 4 hervorgerufen wird. Dengvaxia wird angewendet bei Personen zwischen 6 und 45 Jahren mit testbestätigter, vorheriger Dengue-Virus Infektion (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Dengvaxia sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Erwachsene im Alter von 6 bis 45 Jahren

Das Impfschema besteht aus 3 Injektionen einer rekonstituierten Dosis (0,5 ml), die in 6-monatigen Abständen verabreicht werden.

Auffrischimpfung

Der zusätzliche Nutzen und der geeignete Zeitpunkt für die Auffrischimpfung(en) wurde nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten sind in Abschnitt 5.1 enthalten.

Kinder unter 6 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dengvaxia wurden bei Kindern unter 6 Jahren nicht erwiesen. Dengvaxia darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Art der Anwendung

Die Immunisierung sollte nur als subkutane Injektion erfolgen, vorzugsweise in den Oberarm im Bereich des Deltamuskels.

Nicht als intravasale Injektion verabreichen.

Hinweise zur Rekonstitution von Dengvaxia vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder nach früherer Anwendung von Dengvaxia oder eines Impfstoffs mit den gleichen Bestandteilen.

Personen mit angeborener oder erworbener zellvermittelter Immundefizienz, einschließlich Personen, die in den 4 Wochen vor der Impfung immunsuppressive Therapien wie Chemotherapie oder hoch dosierte systemische Kortikosteroide (z. B. 20 mg oder 2 mg/kg Prednison über mindestens 2 Wochen) erhalten haben.

Personen mit symptomatischer HIV-Infektion oder einer asymptomatischen HIV-Infektion, bei der Hinweise auf eine eingeschränkte Immunfunktion vorliegen.

Schwangere (siehe Abschnitt 4.6).

Stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs muss eine geeignete medizinische Behandlung und Überwachung stets unmittelbar verfügbar sein.

Latex

Die Kanülenschutzkappen der Fertigspritzen enthalten ein Naturkautschuk-Latexderivat, das bei Latex-empfindlichen Personen allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Begleiterkrankungen

Bei Personen, die an einer mittelschweren bis schweren fiebrigen oder akuten Erkrankung leiden, muss die Anwendung von Dengvaxia aufgeschoben werden.

Synkope

Nach oder sogar vor einer Impfung kann es infolge einer psychogenen Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel zu Synkopen kommen. Es sollten Maßnahmen zur Verfügung stehen, um Verletzungen durch Stürze vorzubeugen und um synkopale Reaktionen zu behandeln.

Screening auf frühere Dengue-Infektionen vor der Impfung

Personen, die zuvor noch nicht mit Dengue-Virus infiziert wurden, sollten nicht geimpft werden, da in Langzeitnachbeobachtungen von pivotalen klinischen Studien mit geimpften, zuvor nicht infizierten Personen festgestellt wurde, dass bei diesen Personen ein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Denguefieber und klinisch schwerwiegende Formen der Erkrankung bestand (siehe Abschnitt 4.8).

Falls keine Dokumentation einer vorherigen Dengue-Virus Infektion vorliegt, muss eine vorherige Infektion mittels Test bestätigt werden. Um die Impfung von falsch-positiven Personen zu vermeiden, sollten nur Testmethoden mit adäquater Leistung hinsichtlich Spezifität und Kreuzreaktivität unter Berücksichtigung der lokalen Krankheitsepidemiologie verwendet werden, in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen.

In nicht endemischen Gebieten oder in Gebieten mit geringer Übertragung sollte die Verwendung des Impfstoffs auf Personen beschränkt werden, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer künftigen Dengue-Exposition hoch ist.

Je geringer der Anteil der tatsächlich seropositiven Personen ist, desto höher ist das Risiko falscher Seropositiver bei jedem Test, der zur Bestimmung des Dengue-Serostatus verwendet wird. Daher sollten Tests vor der Impfung und Impfungen auf Personen beschränkt werden, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer früheren Dengue-Infektion hoch ist (z. B. Personen, die früher in endemischen Gebieten gelebt haben oder sich dort wiederholt aufgehalten haben). Ziel ist es, das Risiko eines falsch positiven Tests zu minimieren.

Besondere Patientengruppen

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen nach jeder Dosis mindestens einen Monat lang eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Reisende

Es liegen keine klinischen Daten vor, die eine Impfung von Personen unterstützen, die in nicht endemischen Gebieten leben, in denen die Wahrscheinlichkeit einer früheren Dengue-Infektion gering ist und die nur gelegentlich in endemische Gebiete reisen. Aufgrund dessen wird eine Impfung dieser Personen nicht empfohlen.

Impfschutz

Möglicherweise wird nicht bei allen Geimpften durch Dengvaxia eine schützende Immunantwort hervorgerufen. Es wird empfohlen nach der Impfung die persönlichen Schutzmaßnahmen gegen Mückenstiche weiter anzuwenden.

Dengvaxia enthält Phenylalanin und Natrium

Dengvaxia enthält 41 Mikrogramm Phenylalanin pro 0,5-ml-Dosis. Phenylalanin kann für Personen schädlich sein, die eine Phenylketonurie (PKU) haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

Dengvaxia enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,5-ml-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Immunglobulinen oder Immunglobulin-haltigen Blutprodukten wie Blut oder Plasma erhalten, empfiehlt es sich, mit der Anwendung von Dengvaxia mindestens 6 Wochen, bevorzugt bis 3 Monate nach dem Ende der Behandlung zu warten, um eine Neutralisierung der im Impfstoff enthaltenen attenuierten Viren zu vermeiden.

Dengvaxia sollte nicht an Personen verabreicht werden, die in den 4 Wochen vor der Impfung immunsuppressive Therapien wie Chemotherapie oder hoch dosierte systemische Kortikosteroide erhalten haben (siehe Abschnitt 4.3).

Wechselwirkung mit anderen Impfstoffen

Dengvaxia wurde in einer klinischen Studie zur gleichzeitigen Verabreichung mit Tdap (Tetanustoxin, reduziertes Diphtherietoxin und azellulärer Pertussis-Impfstoff, adsorbiert) (629 Dengue-seropositive Personen zum Ausgangszeitpunkt 9 bis 60 Jahre alt) beurteilt. Bei gleichzeitiger Verabreichung der Tdap-Booster-Dosis mit der ersten Dosis Dengvaxia im Vergleich zur sequenziellen Verabreichung wurde für die humorale Immunantwort auf alle Tdap-Antigene, die durch die Tdap-Booster-Dosis hervorgerufen wurde, eine Nichtunterlegenheit erreicht. Gemessen wurde 28 Tage nach der Tdap-Booster-Dosis bei Dengue-seropositiven Probanden. Bei Dengue-seropositiven Probanden führte die erste Dosis Dengvaxia sowohl in der gleichzeitigen als auch in der sequenziellen Verabreichungsgruppe zu einer ähnlichen Immunantwort (in Bezug auf geometrische Mitteltiter [GMTs] und Seropositivitätsraten) gegen alle 4 Dengue-Serotypen.

Dengvaxia wurde in zwei klinischen Studien mit bivalenten und quadrivalenten HPV-Impfstoffen (Human Papillomavirus Vaccine, Recombinant) (305 Dengue-seropositive Probanden zum Ausgangszeitpunkt 9 bis 14 Jahre alt und 197 Dengue-seropositive Probanden zum Ausgangszeitpunkt 9 bis 13 Jahre alt) evaluiert. Die Nichtunterlegenheit der humoralen Immunantwort auf bivalente und quadrivalente HPV-Impfstoffe/Dengvaxia 28 Tage nach der letzten Injektion konnte nicht beurteilt werden, da die Anzahl der auswertbaren Probanden begrenzt war. Die Immunogenitätsanalysen in der Gruppe der gleichzeitigen Verabreichung und in der Gruppe der sequenziellen Verabreichung waren nur deskriptiv.

Der bivalente HPV-Impfstoff zeigte sowohl in gleichzeitigen als auch in sequenziellen Verabreichungsgruppen ähnliche GMTs, und die GMT-Verhältnisse zwischen den Gruppen (gleichzeitige/sequenzielle Verabreichung) waren sowohl für HPV-16 als auch für HPV-18 nahe 1. Die GMT-Verhältnisse zwischen den Gruppen (gleichzeitige/sequenzielle Verabreichung) waren für alle 4 Dengue-Serotypen nahe 1.

Für den quadrivalenten HPV-Impfstoff waren die GMT-Verhältnisse zwischen den Gruppen (gleichzeitige/sequenzielle Verabreichung) bei HPV-6 nahe 1 und bei HPV-11, HPV-16 und HPV-18 bei etwa 0,80. Die GMT-Verhältnisse zwischen den Gruppen (gleichzeitige/sequenzielle Verabreichung) waren für die Serotypen 1 und 4 nahe 1 und für die Serotypen 2 und 3 bei nahe 0,80.

Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist nicht bekannt.

Es gab keine Hinweise auf eine erhöhte Reaktogenitätsrate oder Veränderung des Sicherheitsprofils der Impfstoffe, wenn Tdap- und HPV-Impfstoffe in einer dieser Studien gleichzeitig mit Dengvaxia verabreicht wurden.

Wenn Dengvaxia gleichzeitig mit einem anderen injizierbaren Impfstoff verabreicht werden soll, sollten die Impfstoffe immer an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wie bei anderen attenuierten Lebendimpfstoffen müssen Frauen im gebärfähigen Alter nach jeder Dosis mindestens einen Monat lang eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen hinsichtlich einer Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Bisher liegen nur sehr begrenzte Daten zu der Anwendung von Dengvaxia bei schwangeren Frauen vor. Diese Daten reichen nicht aus, um mögliche Auswirkungen von Dengvaxia auf die Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung auszuschließen.

Dengvaxia ist ein attenuierter Lebendimpfstoff, daher ist Dengvaxia während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen hinsichtlich des Stillens.

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Ausscheidung des Dengue-Virus in die Muttermilch vor. Außerdem ist angesichts der Tatsache, dass es sich bei Dengvaxia um einen attenuierten Lebendimpfstoff handelt, und der sehr begrenzten Erfahrungen aus der Anwendungsbeobachtung mit Dengvaxia bei stillenden Müttern eine Anwendung des Impfstoffs während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine speziellen Studien zur Fertilität durchgeführt.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Dengvaxia hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen waren Kopfschmerzen (51 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (49 %), Unwohlsein (41 %), Myalgie (41 %), Asthenie (32 %) und Fieber (14 %).

Die Nebenwirkungen traten innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung auf, mit Ausnahme von Fieber, welches 14 Tage nach der Injektion auftrat. Die Nebenwirkungen waren von kurzer Dauer (0 bis 3 Tage).

Systemische Nebenwirkungen traten nach der zweiten und dritten Injektion von Dengvaxia im Vergleich zur ersten Injektion tendenziell weniger auf.

Insgesamt wurden die gleichen Nebenwirkungen in Dengue-seropositiven Personen beobachtet, aber mit geringeren Häufigkeiten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Sehr selten ($< 1/10\,000$)

Das in **Tabelle 1** dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf einer gepoolten Analyse ausgewählter klinischer Studien und kommerzieller Anwendung.

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus der Überwachung nach Markteinführung

Systemorganklasse Aufgetretene Nebenwirkungen	Kinder und Jugendliche 6-17 Jahre	Erwachsene 18-45 Jahre
	Häufigkeit	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektion der oberen Atemwege	Gelegentlich	
Nasopharyngitis	Selten	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Lymphadenopathie	Keine ⁺	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems		
Allergische einschließlich anaphylaktischer Reaktionen*	Sehr selten	
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Sehr häufig	
Schwindelgefühl	Selten	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	Selten	Gelegentlich
Schmerzen im Oropharynx	Selten	Gelegentlich
Rhinorrhö	Selten	Keine ⁺
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erbrechen	Gelegentlich	
Übelkeit	Selten	Gelegentlich
Mundtrockenheit	Keine ⁺	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag	Selten	Gelegentlich
Urtikaria	Selten	Keine ⁺
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Myalgie	Sehr häufig	
Nackenschmerzen	Selten	Gelegentlich
Arthralgie	Keine ⁺	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Unwohlsein	Sehr häufig	
Asthenie	Sehr häufig	
Fieber	Sehr häufig	Häufig
Schüttelfrost	Selten	Gelegentlich
Ermüdung	Keine ⁺	Gelegentlich

Systemorganklasse Aufgetretene Nebenwirkungen	Kinder und Jugendliche 6-17 Jahre	Erwachsene 18-45 Jahre
	Häufigkeit	Häufigkeit
Schmerzen an der Injektionsstelle	Sehr häufig	
Erythem an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Häufig
Schwellung an der Injektionsstelle	Häufig	
Jucken an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Häufig
Verhärtung an der Injektionsstelle	Gelegentlich	
Blutung an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Selten
Hämatom an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Häufig
Wärme an der Injektionsstelle	Keine ⁺	Gelegentlich

* Nebenwirkungsmeldungen aus Spontanberichten.

⁺ In dieser Population nicht beobachtet.

Hospitalisierte und/oder klinisch schwerwiegende Fälle von Denguefieber aus Nachbeobachtungsdaten zur Langzeitsicherheit

In einer exploratorischen Analyse einer Langzeitbeobachtung nach der ersten Injektion in drei Wirksamkeitsstudien, wurde bei Geimpften ohne vorherige Dengue-Infektion ein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Denguefieber einschließlich klinisch schwerwiegender Formen der Erkrankung (hauptsächlich hämorrhagisches Denguefieber vom Schweregrad 1 oder 2 [WHO 1997]) beobachtet. Daten aus pivotalen klinischen Studien zeigen, dass während eines Zeitraums von 6 Jahren bei Probanden zwischen 6 und 16 Jahren, die noch keine Dengue-Infektion hatten, das Risiko für schweres Denguefieber nach der Impfung mit Dengvaxia erhöht war im Vergleich zu nicht-geimpften Probanden in der gleichen Altersgruppe. Schätzungen aus der Langzeitanalyse deuten darauf hin, dass die Risikoerhöhung überwiegend während des dritten Jahres nach der ersten Injektion begann. Dieses erhöhte Risiko wurde nicht bei Personen festgestellt, die bereits zuvor mit dem Dengue-Virus infiziert waren (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Daten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren

Die Häufigkeit von Fieber und Erythemen an der Injektionsstelle waren bei Kindern und Jugendlichen (sehr häufig) größer als bei Erwachsenen (häufig).

Über Urtikaria (selten) wurde nur bei Personen zwischen 6 und 17 Jahren berichtet.

Daten von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 6 Jahren, d. h. außerhalb der für die Anwendung vorgesehenen Altersgruppe

Die Untergruppe zur Untersuchung der Reaktogenität bei Probanden unter 6 Jahren umfasste 2 192 Personen: 1 287 Kinder unter 2 Jahren und 905 Kinder im Alter zwischen 2 und 5.

Bei Studienteilnehmern von 2 bis 5 Jahren wurden im Vergleich zu Probanden ab 6 Jahren häufiger Schwellungen an der Injektionsstelle gemeldet (Häufigkeit: sehr häufig), und es wurden weitere Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit: gelegentlich): makulo-papulöser Ausschlag und verminderter Appetit.

Bei 2- bis 5-jährigen Studienteilnehmern ohne vorherige Dengue-Infektion zeigten die Langzeitdaten der Sicherheitsnachbeobachtung bei Geimpften ein erhöhtes Risiko für ein Denguefieber, das eine

Hospitalisierung erforderlich machte, einschließlich klinisch schwerwiegender Fälle von Denguefieber im Vergleich zu nicht geimpften Studienteilnehmern (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Probanden unter 2 Jahren wurden nach Injektionen von Dengvaxia folgende Nebenwirkungen am häufigsten gemeldet: Fieber, Reizbarkeit, Appetitlosigkeit, abnormes Weinen und Schmerzempfindlichkeit an der Injektionsstelle.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung gemeldet.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BX04

Wirkmechanismus

Dengvaxia enthält lebende, attenuierte Viren. Nach der Verabreichung kommt es zu einer lokalen Replikation der Viren, was die Bildung neutralisierender Antikörper und eine zellvermittelte Immunantwort gegen die vier Dengue-Virus-Serotypen hervorruft.

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Dengvaxia wurde in 3 Studien beurteilt: einer unterstützenden Phase-IIb-Wirksamkeitsstudie in Thailand (CYD23) und 2 großangelegten pivotalen Wirksamkeitsstudien der Phase III, CYD14 in Asien (Indonesien, Malaysia, Philippinen, Thailand, Vietnam) und CYD15 in Lateinamerika (Brasilien, Kolumbien, Honduras, Mexiko, Puerto Rico).

In der Phase-IIb-Studie erhielten insgesamt 4 002 Personen im Alter von 4 bis 11 Jahren randomisiert entweder Dengvaxia oder einen Kontroll-Impfstoff, unabhängig von einer vorherigen Dengue-Infektion. Von diesen Personen waren 3 285 Personen zwischen 6 und 11 Jahren (2 184 in der Impfstoffgruppe und 1 101 in der Kontrollgruppe).

In den beiden pivotalen Phase-III-Studien (CYD14 und CYD15) erhielten insgesamt ca. 31 000 Personen zwischen 2 und 16 Jahren randomisiert entweder Dengvaxia oder Placebo, unabhängig von einer vorherigen Dengue-Infektion. Von diesen Personen waren 19 107 Personen, die Dengvaxia erhalten hatten (5 193 Personen in CYD14 und 13 914 in CYD15) und 9 538 Personen, welche Placebo erhalten hatten (2 598 in CYD14 und 6 940 in CYD15), zwischen 6 und 16 Jahre alt.

Zu Beginn der Studien CYD14 und CYD15 lag die Seroprävalenz für Denguefieber an den Prüfzentren im Bereich von 52,8 % bis 81,1 % in CYD14 (Asia-Pazifik Region) und 55,7 % bis 92,7 % in CYD15 (Lateinamerika).

Die Wirksamkeit wurde während einer aktiven Phase von 25 Monaten untersucht. Dabei wurde die Überwachung entsprechend gestaltet, um die Detektion aller symptomatischen virologisch-bestätigten Fälle von Denguefieber (*virologically confirmed dengue*, VCD), unabhängig vom Schweregrad, zu

maximieren. Die aktive Detektion der symptomatischen Dengue-Fälle begann am Tag der ersten Injektion und dauerte bis 13 Monate nach der dritten Injektion an.

Für den primären Endpunkt wurde die Inzidenz von symptomatischen VCD-Fällen, die während des 12-monatigen Zeitraums ab 28 Tage nach der dritten Injektion auftraten, zwischen der Impfstoffgruppe und der Kontrollgruppe verglichen.

Explorative Analysen der Impfstoff-Wirksamkeit in Abhängigkeit des Dengue-Serostatus wurde durch *plaque reduction neutralization test* (PRNT50) zum Ausgangszeitpunkt (vor der ersten Injektion) in einer Immunogenitäts-Untergruppe von jeweils 2 000 Probanden in CYD14 und CYD15 und 300 Probanden in CYD23 durchgeführt. Von den 2 580 Probanden zwischen 6 und 16 Jahren, die in dieser Teilgruppe (ca. 80 %) zu Studienbeginn Dengue-seropositiv waren, erhielten 1 729 Probanden den Impfstoff (656 Probanden in CYD14 und 1 073 in CYD15) und 851 Probanden erhielten Placebo (339 in CYD14 und 512 in CYD15) (siehe auch Unterabschnitt Immunogenität).

Klinische Wirksamkeitsdaten für Probanden von 6 bis 16 Jahren in Endemiegebieten, beliebiger Ausgangs-Serostatus

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffs (*vaccine efficacy*, VE) gemäß dem primären Endpunkt (symptomatische VCD-Fälle, die während des 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Injektion auftraten) sind für Probanden von 6 bis 16 Jahren (beliebiger Ausgangs-Serostatus) aus den Studien CYD14, CYD15 und CYD23 in **Tabelle 2** dargestellt.

Tabelle 2: VE gegen symptomatische, VCD-Fälle von Denguefieber, bedingt durch einen der 4 Serotypen, während des 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Injektion bei Probanden von 6 bis 16 Jahren, beliebiger Ausgangs-Serostatus.

	CYD14		CYD15		CYD23		gepoolt CYD14+CYD15		gepoolt* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Impfstoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impfstoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impfstoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impfstoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impfstoff- gruppe	Kontroll- gruppe
Fälle / Personen- Jahre	166/10352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
VE % (95 % KI)	63,3 (54,9; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

n: Anzahl der Teilnehmer pro Studie

Fälle: Anzahl an Probanden mit mindestens einer symptomatischen, virologisch bestätigten Dengue-Episode während des betrachteten Zeitraums.

Personen-Jahre: Summe der Risikozeit (in Jahren) für die Probanden während des Studienzeitraums.

KI: Konfidenzintervall

*Aufgrund von Unterschieden beim Dengue-Bestätigungstest und der Definition für eine akute fieberige Erkrankung zwischen CYD14/15 und CYD23 sind die gepoolten Ergebnisse der Studien CYD14, 15 und 23 mit Vorsicht zu interpretieren.

Bei Probanden zwischen 6 und 16 Jahren wurde die Wirksamkeit von Dengvaxia bei symptomatischen, virologisch bestätigten Fällen von Denguefieber (VCD-Fällen), die durch einen der 4 Serotypen bedingt sind, in allen drei Studien (CYD14, CYD15 und CYD23) nachgewiesen (siehe **Tabelle 2**).

Klinische Wirksamkeitsdaten für Personen von 6 bis 16 Jahren in Endemiegebieten, Dengue-seropositiv zum Ausgangszeitpunkt

VE gegen symptomatische VCD-Fälle in Personen von 6 bis 16 Jahren

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffs (VE) gemäß dem primären Endpunkt (symptomatische VCD-Fälle, die während des 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Injektion auftraten) sind für Probanden von 6 bis 16 Jahren (seropositiv zum Ausgangszeitpunkt) aus den

Studien CYD14, CYD15 und CYD23 in **Tabelle 3** dargestellt.

Tabelle 3: VE gegen symptomatische, VCD-Fälle von Denguefieber, bedingt durch einen der 4 Serotypen während des 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Injektion bei Dengue seropositiven Probanden von 6 bis 16 Jahren.

	CYD14		CYD15		CYD23		Pooled CYD14+CYD15		Pooled * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Impf- stoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impf- stoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impf- stoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impf- stoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impf- stoff- gruppe	Kontroll- gruppe
Fälle / Personen- Jahre	12/132 0	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95%KI)	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

n: Anzahl der Teilnehmer pro Studie

Fälle: Anzahl an Probanden mit mindestens einer symptomatischen, virologisch bestätigten Dengue-Episode während des betrachteten Zeitraums.

Personen-Jahre: Summe der Risikozeit (in Jahren) für die Probanden während des Studienzeitraums.

KI: Konfidenzintervall.

n.b.: nicht berechnet (Die Abwesenheit von Fällen in der der Impfstoff- und Kontrollgruppe, erlaubt keine Berechnung des VE oder KI).

* Aufgrund von Unterschieden beim Dengue-Bestätigungstest und der Definition für eine akute fieberige Erkrankung zwischen CYD14/15 und CYD23 sind die gepoolten Ergebnisse der Studien CYD14, 15 und 23 mit Vorsicht zu interpretieren.

Die vier Serotypen trugen zur Gesamtwirksamkeit des Impfstoffs (VE) bei. Die Daten sind begrenzt, da der Ausgangsimmunstatus zunächst bei einer begrenzten Untergruppe von Probanden erhoben wurde. VE gegen symptomatische VCD aufgrund von Serotyp 1 [76,8 (46,1; 90,0)] und Serotyp 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] ist im Vergleich zu Serotyp 3 [89,6 (63,7; 97,0)] und Serotyp 4 [96,5 (73,4; 99,5)] während des 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Dosis bei Probanden im Alter von 6 bis 16 Jahren, die bei Studienbeginn seropositiv sind, tendenziell geringer (Immunogenitätsuntergruppe der Studien CYD14, CYD15 und CYD23).

Die Wirksamkeit ist bei Kindern im Alter von 6-8 Jahren etwas geringer als bei Kindern im Alter von 9-16 Jahren.

VE gegen hospitalisierte und schwere VCD-Fälle bei Personen im Alter von 6 bis 16 Jahren

Bei Personen zwischen 6 bis 16 Jahren, welche seropositiv zum Ausgangszeitpunkt waren (Immunogenitäts-Untergruppe), wurden zwei klinisch schwere VCD-Fälle in CYD14 und einer in CYD15 während einer Beobachtungszeit von 25 Monaten nach der ersten Injektion in der Kontrollgruppe berichtet; im Gegensatz dazu in keinem Fall in der Impfstoffgruppe. Acht hospitalisierte VCD-Fälle in CYD14 wurden in der Kontrollgruppe berichtet, einer in der Impfstoffgruppe und zwei hospitalisierte VCD-Fälle in CYD15 wurden in der Kontrollgruppe berichtet im Gegensatz zu keinem Fall in der Impfstoffgruppe. Diese Ergebnisse sind nicht beweiskräftig aufgrund der niedrigen Anzahl an Fällen in der Immunogenitäts-Untergruppe.

Die Wirksamkeit wurde in Gebieten mit mäßig hohem Endemiegrad bewertet. Das Ausmaß des Schutzes kann nicht auf andere epidemiologische Situationen extrapoliert werden.

Klinische Wirksamkeitsdaten für Personen von 17 bis 45 Jahren in Endemiegebieten

Es wurde keine klinische Wirksamkeitsstudie mit Probanden zwischen 17 und 45 Jahren aus Endemiegebieten durchgeführt. Die Angaben zur klinischen Wirksamkeit des Impfstoffs beruhen auf der Übertragung von Immunogenitätsdaten (siehe nachstehend in Abschnitt Immunogenitätsdaten für Personen von 18 bis 45 Jahren in Endemiegebieten).

Langzeitschutz

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit mit der Zeit abnimmt. Während der letzten 2 Jahre der Nachbeobachtung (Jahr 5 und 6) nach der initialen Dosis betrug die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen symptomatische VCD (Teilgruppe Immunogenität, gepoolt CYD14+CYD15) 14,6 % (95 % KI: -74,7; 58,3) bei Probanden im Alter von 6 bis 16 Jahren mit vorheriger Dengue-Infektion. Das Anhalten der Wirksamkeit kann je nach epidemiologischer Situation variieren

Immunogenität

Es wurde kein Korrelat für den Immunschutz ermittelt. Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurden von insgesamt 7 262 Probanden im Alter von 9 Monaten bis 60 Jahren, die mindestens eine Injektion des Impfstoffs erhalten hatten, Immunogenitätsdaten erfasst.

Von diesen Studienteilnehmern erhielten insgesamt 3 498 Probanden im Alter von 6 bis 45 Jahren aus Endemiegebieten, die gegenüber Dengue immun waren, mindestens eine Injektion von Dengvaxia. Die meisten Studienteilnehmer waren 6 bis 17 Jahre alt (n = 2 836).

Während der klinischen Entwicklung wurden die Titer der neutralisierenden Antikörper für jeden Serotyp mittels des Plaque-Reduktions-Neutralisations-Tests (PRNT) gemessen und als geometrische Mittelwerte der Titer (GMT) angegeben.

In den folgenden Tabellen ist der Dengue-Serostatus bei Studienbeginn (vor der ersten Injektion) wie folgt definiert:

- Dengue-Seropositivität, wenn der PRNT50-Titer ≥ 10 [1/dil] (die untere Nachweisgrenze, *lower limit of quantification*, LLOQ) gegen mindestens einen Serotyp.
- Dengue-Seronegativität, wenn der PRNT50-Titer < der unteren Nachweisgrenze gegen einen der 4 Serotypen.

Immunogenitätsdaten für Personen im Alter von 6 bis 8 Jahren in endemischen Gebieten

Die GMTs zu Beginn und 28 Tage nach der dritten Dosis bei den Probanden im Alter von 6 bis 8 Jahren in CYD14 sind in **Tabelle** dargestellt.

Tabelle 4: Immunogenität bei Dengue-seropositiven Probanden im Alter von 6 bis 8 Jahren in CYD14 aus endemischen Gebieten

Studie	n	Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
		GMT vor Dosis 1 (95% KI)	GMT nach Dosis 3 (95% KI)	GMT vor Dosis 1 (95% KI)	GMT nach Dosis 3 (95% KI)	GMT vor Dosis 1 (95% KI)	GMT nach Dosis 3 (95% KI)	GMT vor Dosis 1 (95% KI)	GMT nach Dosis 3 (95% KI)
CYD14	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86,0; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63,0)	175 (145; 211)

n: Anzahl der Studienteilnehmer, von denen für den relevanten Endpunkt ein Antikörpertiter vorliegt

Dengue-seropositive Probanden sind jene mit Titern oberhalb oder gleich der LLOQ gegen mindestens einen Dengue-Serotyp bei Studienbeginn.

KI: Konfidenzintervall

CYD14: Indonesien, Malaysia, Philippinen, Thailand, Vietnam.

Immunogenitätsdaten für Personen von 9 bis 17 Jahren in Endemiegebieten

Die GMTs zu Beginn und 28 Tage nach der dritten Dosis bei Probanden zwischen 9 und 16 Jahren aus den Studien CYD14 und CYD15 sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Tabelle 5: Immunogenität für Dengue-seropositive Probanden zwischen 9 und 16 Jahren aus Endemiegebieten in den Studien CYD14 und CYD15

Studie	n	Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
		GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)	GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)	GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)	GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)
CYD15	1.048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)

n: Anzahl der Studienteilnehmer, von denen für den relevanten Endpunkt ein Antikörpertiter vorliegt

Dengue-seropositive Probanden sind jene mit Titern oberhalb oder gleich der LLOQ gegen mindestens einen Dengue-Serotyp bei Studienbeginn.

KI: Konfidenzintervall

CYD14: Indonesien, Malaysia, Philippinen, Thailand, Vietnam.

CYD15: Brasilien, Kolumbien, Honduras, Mexiko, Puerto Rico.

Immunogenitätsdaten für Personen von 18 bis 45 Jahren in Endemiegebieten

Die Immunogenität der finalen Formulierung des CYD Dengue-Impfstoffs in endemischen Gebieten bei Erwachsenen zwischen 18 und 45 Jahren wurde in drei Studien untersucht. Alle drei Studien wurden in der Asia-Pazifik Region (CYD22 in Vietnam, CYD28 in Singapur und CYD47 in Indien) durchgeführt.

Die GMTs zu Beginn und 28 Tage nach der dritten Dosis bei Probanden zwischen 18 und 45 Jahren sind in **Tabelle 6** dargestellt.

Tabelle 6: Immunogenität für Dengue-seropositive Probanden zwischen 18 und 45 Jahren aus Endemiegebieten

Studie	n	Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
		GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)	GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)	GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)	GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1.626)	437 (240; 797)	937 (586; 1.499)	192 (117; 313)	482 (357; 651)	86,5 (41,2; 182)	387 (253; 591)
CYD28	66	59,8 (36,8; 97,4)	235 (135; 409)	67,1 (40,9; 110)	236 (144; 387)	48,4 (32,9; 71,0)	239 (166; 342)	22,1 (14,7; 33,4)	211 (155; 287)
CYD47	109	324 (236; 445)	688 (524; 901)	363 (269; 490)	644 (509; 814)	394 (299; 519)	961 (763; 1.211)	80,7 (61,3; 106)	413 (331; 516)

n: Anzahl der Studienteilnehmer, von denen für den relevanten Endpunkt ein Antikörpertiter vorliegt

Dengue-seropositive Probanden sind jene mit Titern oberhalb oder gleich der LLOQ gegen mindestens einen Dengue-Serotyp bei Studienbeginn.

KI: Konfidenzintervall

CYD28: Land mit geringer Endemizität

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapur; CYD47: Indien.

Die Übertragung der Wirksamkeit beruht auf den zuvor aufgeführten Daten und den Gesamtergebnissen. Die aus Studien vorliegenden Immunogenitätsdaten von Erwachsenen zwischen 18 und 45 Jahren in Endemiegebieten zeigen, dass die GMT nach Injektion 3 gegen jeden Serotyp bei Erwachsenen im Allgemeinen höher sind als bei Kindern und Jugendlichen (in den Studien CYD14 und CYD15). Daher ist bei Erwachsenen in Endemiegebieten ein Schutz zu erwarten, auch wenn der tatsächliche Grad der Wirksamkeit im Verhältnis zu der beobachteten Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unbekannt ist.

Langzeitpersistenz von Antikörpern

In den Studien CYD14 und CYD15 blieben die GMTs bei Probanden ab 6 Jahren nach der dritten Dosis bis zu 5 Jahre bestehen. Im fünften Jahr nach der dritten Injektion waren die GMT-Werte immer noch höher als vor der Impfung, obwohl die GMT-Werte gegen alle vier Serotypen im Vergleich zu

den GMT-Werten nach der dritten Dosis gesunken waren. Die GMT-Werte hängen vom Alter und dem Dengue-Serostatus zu Studienbeginn ab.

Die Wirkung einer Auffrischimpfung wurde bei Personen im Alter von 9-50 Jahren, die in endemischen Gebieten leben, nach einem 3-Dosen-Schema untersucht (Studien CYD63, CYD64, CYD65). Nach der Auffrischung wurde kein oder nur ein geringer vorübergehender Anstieg der neutralisierenden Ab-Titer beobachtet. Der Auffrischeffekt war je nach Serotyp und Studie unterschiedlich. Die Gründe für den fehlenden/begrenzten Auffrischeffekt von Dengvaxia sind im Hinblick auf die Mechanismen und klinischen Auswirkungen noch nicht geklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zu Dengvaxia durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf einer Beurteilung der lokalen Verträglichkeit einschließlich der Toxizität bei wiederholter Gabe sowie einem Programm zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Sicherheitsdaten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Eine Studie zur Neurovirulenz ergab, dass der CYD-Dengue-Impfstoff nicht neurotoxisch wirkt.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Essentielle Aminosäuren einschließlich Phenylalanin

Nichtessentielle Aminosäuren

Argininhydrochlorid

Saccharose

Trehalosedihydrat

Sorbitol (E 420)

Trometamol

Harnstoff

Salzsäure und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel zur Rekonstitution:

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dengvaxia darf nicht mit anderen injizierbaren Impfstoffen oder Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel sollte Dengvaxia sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution von Dengvaxia, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Pulver (1 Dose) in einer Durchstechflasche (Glas vom Typ 1) mit einem Stopfen (Halobutyl) und einem Flip-Off-Deckel (Aluminium, Polypropylen) + 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas vom Typ 1) mit einem Kolbenstopfen (Halobutyl) und einer Kanülenschutzkappe (Elastomer) mit 2 separaten Kanülen.

Packungsgröße: 1er- oder 10er-Packung.

- Pulver (1 Dose) in einer Durchstechflasche (Glas vom Typ 1) mit einem Stopfen (Halobutyl) und einem Flip-Off-Deckel (Aluminium, Polypropylen) + 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas vom Typ 1) mit einem Kolbenstopfen (Halobutyl) und einer Kanülenschutzkappe (Elastomer).

Packungsgröße: 1er- oder 10er-Packung.

Die Kanülenschutzkappen der Fertigspritzen enthalten ein Naturkautschuk-Latexderivat.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ein Kontakt mit Desinfektionsmitteln ist zu vermeiden, da diese die im Impfstoff enthaltenen Viren deaktivieren könnten.

Dengvaxia muss vor der Anwendung rekonstituiert werden.

Dengvaxia wird rekonstituiert, indem das gesamte Lösungsmittel (0,4% ige Natriumchloridlösung) in der blau-markierten Fertigspritze in die Durchstechflasche des gefriergetrockneten Pulvers mit dem gelb-grünen Flip-Off-Deckel überführt wird.

1. Für die Überführung des Lösungsmittels ist eine sterile Kanüle an die Fertigspritze anzubringen. Die Nadel muss fest an der Spritze angebracht und um eine Vierteldrehung rotiert werden.
2. Den gesamten Inhalt der Fertigspritze in die Durchstechflasche mit dem Pulver überführen.
3. Vorsichtig verwirbeln, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat.

Vor der Anwendung ist die Suspension einer Sichtprüfung zu unterziehen. Nach der Rekonstitution ist Dengvaxia eine klare, farblose Flüssigkeit, in der weiße bis durchscheinende Partikel (endogener Natur) vorhanden sein können.

Nach vollständiger Auflösung wird eine Dosis von 0,5 ml der rekonstituierten Suspension in dieselbe Spritze aufgezogen. Für die Injektion sollte eine neue sterile Kanüle verwendet werden.

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel muss Dengvaxia sofort verwendet werden.

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

7 INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie,
82 Avenue Raspail,
94250 Gentilly,
Frankreich

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1338/001
EU/1/18/1338/002
EU/1/18/1338/003
EU/1/18/1338/004

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.12.2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. August 2023

10 STAND DER INFORMATION

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

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dengvaxia, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in Mehrfachdosisbehältnissen
Tetravalenter Dengue-Impfstoff (lebend, attenuiert)

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml):

Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 1 (lebend, attenuiert)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/Dosis**
Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 2 (lebend, attenuiert)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/Dosis**
Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 3 (lebend, attenuiert)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/Dosis**
Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 4 (lebend, attenuiert)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/Dosis**

* Produziert in Vero-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie. Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVO).

** CCID₅₀: Zellkultur-infektiöse Dosis 50 %.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 8 Mikrogramm Phenylalanin und 1,76 Milligramm Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Weißes, homogenes, gefriergetrocknetes Pulver mit eventueller Retraktion am Boden (ringförmiger Kuchen möglich).

Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Lösung.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dengvaxia wird angewendet zur Prävention von Denguefieber, das durch die Dengue-Virus-Serotypen 1, 2, 3 und 4 hervorgerufen wird. Dengvaxia wird angewendet bei Personen zwischen 6 und 45 Jahren mit testbestätigter, vorheriger Dengue-Virus Infektion (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Dengvaxia sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Erwachsene im Alter von 6 bis 45 Jahren

Das Impfschema besteht aus 3 Injektionen einer rekonstituierten Dosis (0,5 ml), die in 6-monatigen Abständen verabreicht werden.

Auffrischimpfung

Der zusätzliche Nutzen und der geeignete Zeitpunkt für die Auffrischimpfung(en) wurde nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten sind in Abschnitt 5.1 enthalten.

Kinder unter 6 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dengvaxia wurden bei Kindern unter 6 Jahren nicht erwiesen. Dengvaxia darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Art der Anwendung

Die Immunisierung sollte nur als subkutane Injektion erfolgen, vorzugsweise in den Oberarm im Bereich des Deltamuskels.

Nicht als intravasale Injektion verabreichen.

Hinweise zur Rekonstitution von Dengvaxia vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder nach früherer Anwendung von Dengvaxia oder eines Impfstoffs mit den gleichen Bestandteilen.

Personen mit angeborener oder erworbener zellvermittelter Immundefizienz, einschließlich Personen, die in den 4 Wochen vor der Impfung immunsuppressive Therapien wie Chemotherapie oder hoch dosierte systemische Kortikosteroide (z. B. 20 mg oder 2 mg/kg Prednison über mindestens 2 Wochen) erhalten haben.

Personen mit symptomatischer HIV-Infektion oder einer asymptomatischen HIV-Infektion, bei der Hinweise auf eine eingeschränkte Immunfunktion vorliegen.

Schwangere (siehe Abschnitt 4.6).

Stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs muss eine geeignete medizinische Behandlung und Überwachung stets unmittelbar verfügbar sein.

Begleiterkrankungen

Bei Personen, die an einer mittelschweren bis schweren fiebrigen oder akuten Erkrankung leiden, muss die Anwendung von Dengvaxia aufgeschoben werden.

Synkope

Nach oder sogar vor einer Impfung kann es infolge einer psychogenen Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel zu Synkopen kommen. Es sollten Maßnahmen zur Verfügung stehen, um Verletzungen durch Stürze vorzubeugen und um synkopale Reaktionen zu behandeln.

Screening auf frühere Dengue-Infektionen vor der Impfung

Personen, die zuvor noch nicht mit Dengue-Virus infiziert wurden, sollten nicht geimpft werden, da in Langzeitnachbeobachtungen von pivotalen klinischen Studien mit geimpften, zuvor nicht infizierten Personen festgestellt wurde, dass bei diesen Personen ein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Denguefieber und klinisch schwerwiegende Formen der Erkrankung bestand (siehe Abschnitt 4.8).

Falls keine Dokumentation einer vorherigen Dengue-Virus Infektion vorliegt, muss eine vorherige Infektion mittels Test bestätigt werden. Um die Impfung von falsch-positiven Personen zu vermeiden, sollten nur Testmethoden mit adäquater Leistung hinsichtlich Spezifität und Kreuzreaktivität unter Berücksichtigung der lokalen Krankheitsepidemiologie verwendet werden, in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen.

In nicht endemischen Gebieten oder in Gebieten mit geringer Übertragung sollte die Verwendung des Impfstoffs auf Personen beschränkt werden, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer künftigen Dengue-Exposition hoch ist.

Je geringer der Anteil der tatsächlich seropositiven Personen ist, desto höher ist das Risiko falscher Seropositiver bei jedem Test, der zur Bestimmung des Dengue-Serostatus verwendet wird. Daher sollten Tests vor der Impfung und Impfungen auf Personen beschränkt werden, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer früheren Dengue-Infektion hoch ist (z. B. Personen, die früher in endemischen Gebieten gelebt haben oder sich dort wiederholt aufgehalten haben). Ziel ist es, das Risiko eines falsch positiven Tests zu minimieren.

Besondere Patientengruppen

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen nach jeder Dosis mindestens einen Monat lang eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Reisende

Es liegen keine klinischen Daten vor, die eine Impfung von Personen unterstützen, die in nicht endemischen Gebieten leben, in denen die Wahrscheinlichkeit einer früheren Dengue-Infektion gering ist und die nur gelegentlich in endemische Gebiete reisen. Aufgrund dessen wird eine Impfung dieser Personen nicht empfohlen.

Impfschutz

Möglicherweise wird nicht bei allen Geimpften durch Dengvaxia eine schützende Immunantwort hervorgerufen. Es wird empfohlen nach der Impfung die persönlichen Schutzmaßnahmen gegen Mückenstiche weiter anzuwenden.

Dengvaxia enthält Phenylalanin und Natrium

Dengvaxia enthält 8 Mikrogramm Phenylalanin pro 0,5-ml-Dosis. Phenylalanin kann für Personen schädlich sein, die eine Phenylketonurie (PKU) haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

Dengvaxia enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,5-ml-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Immunglobulinen oder Immunglobulin-haltigen Blutprodukten wie Blut oder Plasma erhalten, empfiehlt es sich, mit der Anwendung von Dengvaxia mindestens

6 Wochen, bevorzugt bis 3 Monate nach dem Ende der Behandlung zu warten, um eine Neutralisierung der im Impfstoff enthaltenen attenuierten Viren zu vermeiden.

Dengvaxia sollte nicht an Personen verabreicht werden, die in den 4 Wochen vor der Impfung immunsuppressive Therapien wie Chemotherapie oder hoch dosierte systemische Kortikosteroide erhalten haben (siehe Abschnitt 4.3).

Wechselwirkung mit anderen Impfstoffen

Dengvaxia wurde in einer klinischen Studie zur gleichzeitigen Verabreichung mit Tdap (Tetanustoxin, reduziertes Diphtherietoxin und azellulärer Pertussis-Impfstoff, adsorbiert) (629 Dengue-seropositive Personen zum Ausgangszeitpunkt 9 bis 60 Jahre alt) beurteilt. Bei gleichzeitiger Verabreichung der Tdap-Booster-Dosis mit der ersten Dosis Dengvaxia im Vergleich zur sequenziellen Verabreichung wurde für die humorale Immunantwort auf alle Tdap-Antigene, die durch die Tdap-Booster-Dosis hervorgerufen wurde, eine Nichtunterlegenheit erreicht. Gemessen wurde 28 Tage nach der Tdap-Booster-Dosis bei Dengue-seropositiven Probanden. Bei Dengue-seropositiven Probanden führte die erste Dosis Dengvaxia sowohl in der gleichzeitigen als auch in der sequenziellen Verabreichungsgruppe zu einer ähnlichen Immunantwort (in Bezug auf geometrische Mittel titer [GMTs] und Seropositivitätsraten) gegen alle 4 Dengue-Serotypen.

Dengvaxia wurde in zwei klinischen Studien mit bivalenten und quadrivalenten HPV-Impfstoffen (Human Papillomavirus Vaccine, Recombinant) (305 Dengue-seropositive Probanden zum Ausgangszeitpunkt 9 bis 14 Jahre alt und 197 Dengue-seropositive Probanden zum Ausgangszeitpunkt 9 bis 13 Jahre alt) evaluiert. Die Nichtunterlegenheit der humoralen Immunantwort auf bivalente und quadrivalente HPV-Impfstoffe/Dengvaxia 28 Tage nach der letzten Injektion konnte nicht beurteilt werden, da die Anzahl der auswertbaren Probanden begrenzt war. Die Immunogenitätsanalysen in der Gruppe der gleichzeitigen Verabreichung und in der Gruppe der sequenziellen Verabreichung waren nur deskriptiv.

Der bivalente HPV-Impfstoff zeigte sowohl in gleichzeitigen als auch in sequenziellen Verabreichungsgruppen ähnliche GMTs, und die GMT-Verhältnisse zwischen den Gruppen (gleichzeitige/sequenzielle Verabreichung) waren sowohl für HPV-16 als auch für HPV-18 nahe 1. Die GMT-Verhältnisse zwischen den Gruppen (gleichzeitige/sequenzielle Verabreichung) waren für alle 4 Dengue-Serotypen nahe 1.

Für das quadrivalente HPV waren die GMT-Verhältnisse zwischen den Gruppen (gleichzeitige/sequenzielle Verabreichung) bei HPV-6 nahe 1 und bei HPV-11, HPV-16 und HPV-18 bei etwa 0,80. Die GMT-Verhältnisse zwischen den Gruppen (gleichzeitige/sequenzielle Verabreichung) waren für die Serotypen 1 und 4 nahe 1 und für die Serotypen 2 und 3 bei nahe 0,80.

Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist nicht bekannt.

Es gab keine Hinweise auf eine erhöhte Reaktogenitätsrate oder Veränderung des Sicherheitsprofils der Impfstoffe, wenn Tdap- und HPV-Impfstoffe in einer dieser Studien gleichzeitig mit Dengvaxia verabreicht wurden.

Wenn Dengvaxia gleichzeitig mit einem anderen injizierbaren Impfstoff verabreicht werden soll, sollten die Impfstoffe immer an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wie bei anderen attenuierten Lebendimpfstoffen müssen Frauen im gebärfähigen Alter nach jeder Dosis mindestens einen Monat lang eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen hinsichtlich einer Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Bisher liegen nur sehr begrenzte Daten zu der Anwendung von Dengvaxia bei schwangeren Frauen vor. Diese Daten reichen nicht aus, um mögliche Auswirkungen von Dengvaxia auf die Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung auszuschließen.

Dengvaxia ist ein attenuierter Lebendimpfstoff, daher ist Dengvaxia während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen hinsichtlich des Stillens.

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Ausscheidung des Dengue-Virus in die Muttermilch vor. Außerdem ist angesichts der Tatsache, dass es sich bei Dengvaxia um einen attenuierten Lebendimpfstoff handelt, und der sehr begrenzten Erfahrungen aus der Anwendungsbeobachtung mit Dengvaxia bei stillenden Müttern eine Anwendung des Impfstoffs während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine speziellen Studien zur Fertilität durchgeführt.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Dengvaxia hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen waren Kopfschmerzen (51 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (49 %), Unwohlsein (41 %), Myalgie (41 %), Asthenie (32 %) und Fieber (14 %).

Die Nebenwirkungen traten innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung auf, mit Ausnahme von Fieber, welches 14 Tage nach der Injektion auftrat. Die Nebenwirkungen waren von kurzer Dauer (0 bis 3 Tage).

Systemische Nebenwirkungen traten nach der zweiten und dritten Injektion von Dengvaxia im Vergleich zur ersten Injektion tendenziell weniger auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Sehr selten ($< 1/10\,000$)

Das in **Tabelle 1** dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf einer gepoolten Analyse ausgewählter klinischer Studien und kommerzieller Anwendung.

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus der Überwachung nach Markteinführung

Systemorganklasse Aufgetretene Nebenwirkungen	Kinder und Jugendliche 6-17 Jahre	Erwachsene 18-45 Jahre
	Häufigkeit	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektion der oberen Atemwege	Gelegentlich	
Nasopharyngitis	Selten	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Lymphadenopathie	Keine ⁺	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems		
Allergische einschließlich anaphylaktischer Reaktionen*	Sehr selten	
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Sehr häufig	
Schwindelgefühl	Selten	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	Selten	Gelegentlich
Schmerzen im Oropharynx	Selten	Gelegentlich
Rhinorrhö	Selten	Keine ⁺
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erbrechen	Gelegentlich	
Übelkeit	Selten	Gelegentlich
Mundtrockenheit	Keine ⁺	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag	Selten	Gelegentlich
Urtikaria	Selten	Keine ⁺
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Myalgie	Sehr häufig	
Nackenschmerzen	Selten	Gelegentlich
Arthralgie	Keine ⁺	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Unwohlsein	Sehr häufig	
Asthenie	Sehr häufig	
Fieber	Sehr häufig	Häufig
Schüttelfrost	Selten	Gelegentlich
Ermüdung	Keine ⁺	Gelegentlich
Schmerzen an der Injektionsstelle	Sehr häufig	
Erythem an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Häufig

Systemorganklasse Aufgetretene Nebenwirkungen	Kinder und Jugendliche 6-17 Jahre	Erwachsene 18-45 Jahre
	Häufigkeit	Häufigkeit
Schwellung an der Injektionsstelle	Häufig	
Jucken an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Häufig
Verhärtung an der Injektionsstelle	Gelegentlich	
Blutung an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Selten
Hämatom an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Häufig
Wärme an der Injektionsstelle	Keine ⁺	Gelegentlich

* Nebenwirkungsmeldungen aus Spontanberichten.

⁺ In dieser Population nicht beobachtet.

Hospitalisierte und/oder klinisch schwerwiegende Fälle von Denguefieber aus Nachbeobachtungsdaten zur Langzeitsicherheit

In einer exploratorischen Analyse einer Langzeitbeobachtung nach der ersten Injektion in drei Wirksamkeitsstudien, wurde bei Geimpften ohne vorherige Dengue-Infektion ein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Denguefieber einschließlich klinisch schwerwiegender Formen der Erkrankung (hauptsächlich hämorrhagisches Denguefieber vom Schweregrad 1 oder 2 [WHO 1997]) beobachtet. Daten aus pivotalen klinischen Studien zeigen, dass während eines Zeitraums von 6 Jahren bei Probanden zwischen 6 und 16 Jahren, die noch keine Dengue-Infektion hatten, das Risiko für schweres Denguefieber nach der Impfung mit Dengvaxia erhöht war im Vergleich zu nicht-geimpften Probanden in der gleichen Altersgruppe. Schätzungen aus der Langzeitanalyse deuten darauf hin, dass die Risikoerhöhung überwiegend während des dritten Jahres nach der ersten Injektion begann. Dieses erhöhte Risiko wurde nicht bei Personen festgestellt, die bereits zuvor mit dem Dengue-Virus infiziert waren (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Daten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren

Die Häufigkeit von Fieber und Erythemen an der Injektionsstelle waren bei Kindern und Jugendlichen (sehr häufig) größer als bei Erwachsenen (häufig).

Über Urtikaria (selten) wurde nur bei Personen zwischen 6 und 17 Jahren berichtet.

Daten von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 6 Jahren, d. h. außerhalb der für die Anwendung vorgesehenen Altersgruppe

Die Untergruppe zur Untersuchung der Reaktogenität bei Probanden unter 6 Jahren umfasste 2 192 Personen: 1 287 Kinder unter 2 Jahren und 905 Kinder im Alter zwischen 2 und 5.

Bei Studienteilnehmern von 2 bis 5 Jahren wurden im Vergleich zu Probanden ab 6 Jahren häufiger Schwellungen an der Injektionsstelle gemeldet (Häufigkeit: sehr häufig), und es wurden weitere Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit: gelegentlich): makulo-papulöser Ausschlag und verminderter Appetit.

Bei 2- bis 5-jährigen Studienteilnehmern ohne vorherige Dengue-Infektion zeigten die Langzeitdaten der Sicherheitsnachbeobachtung bei Geimpften ein erhöhtes Risiko für ein Denguefieber, das eine

Hospitalisierung erforderlich machte, einschließlich klinisch schwerwiegender Fälle von Denguefieber im Vergleich zu nicht geimpften Studienteilnehmern (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Probanden unter 2 Jahren wurden nach Injektionen von Dengvaxia folgende Nebenwirkungen am häufigsten gemeldet: Fieber, Reizbarkeit, Appetitlosigkeit, abnormes Weinen und Schmerzempfindlichkeit an der Injektionsstelle.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung gemeldet.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BX04

Wirkmechanismus

Dengvaxia enthält lebende, attenuierte Viren. Nach der Verabreichung kommt es zu einer lokalen Replikation der Viren, was die Bildung neutralisierender Antikörper und eine zellvermittelte Immunantwort gegen die vier Dengue-Virus-Serotypen hervorruft.

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Dengvaxia wurde in 3 Studien beurteilt: einer unterstützenden Phase-IIb-Wirksamkeitsstudie in Thailand (CYD23) und 2 großangelegten pivotalen Wirksamkeitsstudien der Phase III, CYD14 in Asien (Indonesien, Malaysia, Philippinen, Thailand, Vietnam) und CYD15 in Lateinamerika (Brasilien, Kolumbien, Honduras, Mexiko, Puerto Rico).

In der Phase-IIb-Studie erhielten insgesamt 4 002 Personen im Alter von 4 bis 11 Jahren randomisiert entweder Dengvaxia oder einen Kontroll-Impfstoff, unabhängig von einer vorherigen Dengue-Infektion. Von diesen Personen waren 3 285 Personen zwischen 6 und 11 Jahren (2 184 in der Impfstoffgruppe und 1 101 in der Kontrollgruppe).

In den beiden pivotalen Phase-III-Studien (CYD14 und CYD15) erhielten insgesamt ca. 31 000 Personen zwischen 2 und 16 Jahren randomisiert entweder Dengvaxia oder Placebo, unabhängig von einer vorherigen Dengue-Infektion. Von diesen Personen waren 19 107 Personen, die Dengvaxia erhalten hatten (5 193 Personen in CYD14 und 13 914 in CYD15) und 9 538 Personen, welche Placebo erhalten hatten (2 598 in CYD14 und 6 940 in CYD15), zwischen 6 und 16 Jahre alt.

Zu Beginn der Studien CYD14 und CYD15 lag die Seroprävalenz für Denguefieber an den Prüfzentren im Bereich von 52,8 % bis 81,1 % in CYD14 (Asien-Pazifik Region) und 55,7 % bis 92,7 % in CYD15 (Lateinamerika).

Die Wirksamkeit wurde während einer aktiven Phase von 25 Monaten untersucht. Dabei wurde die Überwachung entsprechend gestaltet, um die Detektion aller symptomatischen virologisch-bestätigten Fälle von Denguefieber (*virologically confirmed dengue*, VCD), unabhängig vom Schweregrad, zu

maximieren. Die aktive Detektion der symptomatischen Dengue-Fälle begann am Tag der ersten Injektion und dauerte bis 13 Monate nach der dritten Injektion an.

Für den primären Endpunkt wurde die Inzidenz von symptomatischen VCD-Fällen, die während des 12-monatigen Zeitraums ab 28 Tage nach der dritten Injektion auftraten, zwischen der Impfstoffgruppe und der Kontrollgruppe verglichen.

Explorative Analysen der Impfstoff-Wirksamkeit in Abhängigkeit des Dengue-Serostatus wurde durch *plaque reduction neutralization test* (PRNT50) zum Ausgangszeitpunkt (vor der ersten Injektion) in einer Immunogenitäts-Untergruppe von jeweils 2 000 Probanden in CYD14 und CYD15 und 300 Probanden in CYD23 durchgeführt. Von den 2 580 Probanden zwischen 6 und 16 Jahren, die in dieser Teilgruppe (ca. 80 %) zu Studienbeginn Dengue-seropositiv waren, erhielten 1 729 Probanden den Impfstoff (656 Probanden in CYD14 und 1 073 in CYD15) und 851 Probanden erhielten Placebo (339 in CYD14 und 512 in CYD15) (siehe auch Unterabschnitt Immunogenität).

Klinische Wirksamkeitsdaten für Probanden von 6 bis 16 Jahren in Endemiegebieten, beliebiger Ausgangs-Serostatus

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffs (*vaccine efficacy*, VE) gemäß dem primären Endpunkt (symptomatische VCD-Fälle, die während des 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Injektion auftraten) sind für Probanden von 6 bis 16 Jahren (beliebiger Ausgangs-Serostatus) aus den Studien CYD14, CYD15 und CYD23 in **Tabelle 2** dargestellt.

Tabelle 2: VE gegen symptomatische, VCD-Fälle von Denguefieber, bedingt durch einen der 4 Serotypen, während des 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Injektion bei Probanden von 6 bis 16 Jahren, beliebiger Ausgangs-Serostatus.

	CYD14		CYD15		CYD23		gepoolt CYD14+CYD15		gepoolt* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Impfstoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impfstoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impfstoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impfstoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impfstoff- gruppe	Kontroll- gruppe
Fälle / Personen- Jahre	166/10352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
VE % (95 % KI)	63,3 (54,9; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

n: Anzahl der Teilnehmer pro Studie

Fälle: Anzahl an Probanden mit mindestens einer symptomatischen, virologisch bestätigten Dengue-Episode während des betrachteten Zeitraums.

Personen-Jahre: Summe der Risikozeit (in Jahren) für die Probanden während des Studienzeitraums.

KI: Konfidenzintervall

*Aufgrund von Unterschieden beim Dengue-Bestätigungstest und der Definition für eine akute fieberige Erkrankung zwischen CYD14/15 und CYD23 sind die gepoolten Ergebnisse der Studien CYD14, 15 und 23 mit Vorsicht zu interpretieren.

Bei Probanden zwischen 6 und 16 Jahren wurde die Wirksamkeit von Dengvaxia bei symptomatischen, virologisch bestätigten Fällen von Denguefieber (VCD-Fällen), die durch einen der 4 Serotypen bedingt sind, in allen drei Studien (CYD14, CYD15 und CYD23) nachgewiesen (siehe **Tabelle 2**).

Klinische Wirksamkeitsdaten für Personen von 6 bis 16 Jahren in Endemiegebieten, Dengue-seropositiv zum Ausgangszeitpunkt

VE gegen symptomatische VCD-Fälle in Personen von 6 bis 16 Jahren

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffs (VE) gemäß dem primären Endpunkt (symptomatische VCD-Fälle, die während des 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Injektion auftraten) sind für Probanden von 6 bis 16 Jahren (seropositiv zum Ausgangszeitpunkt) aus den

Studien CYD14, CYD15 und CYD23 in **Tabelle 3** dargestellt.

Tabelle 3: VE gegen symptomatische, VCD-Fälle von Denguefieber, bedingt durch einen der 4 Serotypen während des 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Injektion bei Dengue-seropositiven Probanden von 6 bis 16 Jahren.

	CYD14		CYD15		CYD23		Pooled CYD14+CYD15		Pooled * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Impf- stoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impf- stoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impf- stoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impf- stoff- gruppe	Kontroll- gruppe	Impf- stoff- gruppe	Kontroll- gruppe
Fälle / Personen- Jahre	12/132 0	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95%KI)	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

n: Anzahl der Teilnehmer pro Studie

Fälle: Anzahl an Probanden mit mindestens einer symptomatischen, virologisch bestätigten Dengue-Episode während des betrachteten Zeitraums.

Personen-Jahre: Summe der Risikozeit (in Jahren) für die Probanden während des Studienzeitraums.

KI: Konfidenzintervall.

n.b.: nicht berechnet (Die Abwesenheit von Fällen in der der Impfstoff- und Kontrollgruppe, erlaubt keine Berechnung des VE oder KI).

* Aufgrund von Unterschieden beim Dengue-Bestätigungstest und der Definition für eine akute fieberige Erkrankung zwischen CYD14/15 und CYD23 sind die gepoolten Ergebnisse der Studien CYD14, 15 und 23 mit Vorsicht zu interpretieren.

Die vier Serotypen trugen zur Gesamtwirksamkeit des Impfstoffs (VE) bei. Die Daten sind begrenzt, da der Ausgangsimmunstatus zunächst bei einer begrenzten Untergruppe von Probanden erhoben wurde. VE gegen symptomatische VCD aufgrund von Serotyp 1 [76,8 (46,1; 90,0)] und Serotyp 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] ist im Vergleich zu Serotyp 3 [89,6 (63,7; 97,0)] und Serotyp 4 [96,5 (73,4; 99,5)] während des 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Dosis bei Probanden im Alter von 6 bis 16 Jahren, die bei Studienbeginn seropositiv sind, tendenziell geringer (Immunogenitätsuntergruppe der Studien CYD14, CYD15 und CYD23).

Die Wirksamkeit ist bei Kindern im Alter von 6-8 Jahren etwas geringer als bei Kindern im Alter von 9-16 Jahren.

VE gegen hospitalisierte und schwere VCD-Fälle bei Personen im Alter von 6 bis 16 Jahren

Bei Personen zwischen 6 bis 16 Jahren, welche seropositiv zum Ausgangszeitpunkt waren (Immunogenitäts-Untergruppe), wurden zwei klinisch schwere VCD-Fälle in CYD14 und einer in CYD15 während einer Beobachtungszeit von 25 Monaten nach der ersten Injektion in der Kontrollgruppe berichtet; im Gegensatz dazu in keinem Fall in der Impfstoffgruppe. Acht hospitalisierte VCD-Fälle in CYD14 wurden in der Kontrollgruppe berichtet, einer in der Impfstoffgruppe und zwei hospitalisierte VCD-Fälle in CYD15 wurden in der Kontrollgruppe berichtet im Gegensatz zu keinem Fall in der Impfstoffgruppe. Diese Ergebnisse sind nicht beweiskräftig aufgrund der niedrigen Anzahl an Fällen in der Immunogenitäts-Untergruppe.

Die Wirksamkeit wurde in Gebieten mit mäßig hohem Endemiegrad bewertet. Das Ausmaß des Schutzes kann nicht auf andere epidemiologische Situationen extrapoliert werden.

Klinische Wirksamkeitsdaten für Personen von 17 bis 45 Jahren in Endemiegebieten

Es wurde keine klinische Wirksamkeitsstudie mit Probanden zwischen 17 und 45 Jahren aus Endemiegebieten durchgeführt. Die Angaben zur klinischen Wirksamkeit des Impfstoffs beruhen auf der Übertragung von Immunogenitätsdaten (siehe nachstehend in Abschnitt Immunogenitätsdaten für Personen von 18 bis 45 Jahren in Endemiegebieten).

Langzeitschutz

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit mit der Zeit abnimmt. Während der letzten 2 Jahre der Nachbeobachtung (Jahr 5 und 6) nach der initialen Dosis betrug die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen symptomatische VCD (Teilgruppe Immunogenität, gepoolt CYD14+CYD15) 14,6 % (95 % KI: -74,7; 58,3) bei Probanden im Alter von 6 bis 16 Jahren mit vorheriger Dengue-Infektion. Das Anhalten der Wirksamkeit kann je nach epidemiologischer Situation variieren

Immunogenität

Es wurde kein Korrelat für den Immunschutz ermittelt. Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurden von insgesamt 7 262 Probanden im Alter von 9 Monaten bis 60 Jahren, die mindestens eine Injektion des Impfstoffs erhalten hatten, Immunogenitätsdaten erfasst.

Von diesen Studienteilnehmern erhielten insgesamt 3.498 Probanden im Alter von 6 bis 45 Jahren aus Endemiegebieten, die gegenüber Dengue immun waren, mindestens eine Injektion von Dengvaxia. Die meisten Studienteilnehmer waren 6 bis 17 Jahre alt (n = 2 836).

Während der klinischen Entwicklung wurden die Titer der neutralisierenden Antikörper für jeden Serotyp mittels des Plaque-Reduktions-Neutralisations-Tests (PRNT) gemessen und als geometrische Mittelwerte der Titer (GMT) angegeben.

In den folgenden Tabellen ist der Dengue-Serostatus bei Studienbeginn (vor der ersten Injektion) wie folgt definiert:

- Dengue-Seropositivität, wenn der PRNT50-Titer ≥ 10 [1/dil] (die untere Nachweisgrenze, *lower limit of quantification*, LLOQ) gegen mindestens einen Serotyp.
- Dengue-Seronegativität, wenn der PRNT50-Titer < der unteren Nachweisgrenze gegen einen der 4 Serotypen.

Immunogenitätsdaten für Probanden im Alter von 6 bis 8 Jahren in endemischen Gebieten

Die GMTs zu Beginn und 28 Tage nach der dritten Dosis bei den Probanden im Alter von 6 bis 8 Jahren in CYD14 sind in **Tabelle 4** dargestellt.

Tabelle 4: Immunogenität bei Dengue-seropositiven Probanden im Alter von 6 bis 8 Jahren in CYD14 aus endemischen Gebieten

Studie	n	Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
		GMT vor Dosis 1 (95% KI)	GMT nach Dosis 3 (95% KI)	GMT vor Dosis 1 (95% KI)	GMT nach Dosis 3 (95% KI)	GMT vor Dosis 1 (95% KI)	GMT nach Dosis 3 (95% KI)	GMT vor Dosis 1 (95% KI)	GMT nach Dosis 3 (95% KI)
CYD14	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86,0; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63,0)	175 (145; 211)

n: Anzahl der Studienteilnehmer, von denen für den relevanten Endpunkt ein Antikörpertiter vorliegt
Dengue-seropositive Probanden sind jene mit Titern oberhalb oder gleich der LLOQ gegen mindestens einen Dengue-Serotyp bei Studienbeginn.

KI: Konfidenzintervall

CYD14: Indonesien, Malaysia, Philippinen, Thailand, Vietnam.

Immunogenitätsdaten für Personen von 9 bis 17 Jahren in Endemiegebieten

Die GMTs zu Beginn und 28 Tage nach der dritten Dosis bei Probanden zwischen 9 und 16 Jahren aus den Studien CYD14 und CYD15 sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Tabelle 5: Immunogenität für Dengue-seropositive Probanden zwischen 9 und 16 Jahren aus Endemiegebieten in den Studien CYD14 und CYD15

Studie	n	Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
		GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)	GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)	GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)	GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)
CYD15	1.048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)

n: Anzahl der Studienteilnehmer, von denen für den relevanten Endpunkt ein Antikörpertiter vorliegt

Dengue-seropositive Probanden sind jene mit Titern oberhalb oder gleich der LLOQ gegen mindestens einen Dengue-Serotyp bei Studienbeginn.

KI: Konfidenzintervall

CYD14: Indonesien, Malaysia, Philippinen, Thailand, Vietnam.

CYD15: Brasilien, Kolumbien, Honduras, Mexiko, Puerto Rico.

Immunogenitätsdaten für Personen von 18 bis 45 Jahren in Endemiegebieten

Die Immunogenität der finalen Formulierung des CYD Dengue-Impfstoffs in endemischen Gebieten bei Erwachsenen zwischen 18 und 45 Jahren wurde in drei Studien untersucht. Alle drei Studien wurden in der Asia-Pazifik Region (CYD22 in Vietnam, CYD28 in Singapur und CYD47 in Indien) durchgeführt.

Die GMTs zu Beginn und 28 Tage nach der dritten Dosis bei Probanden zwischen 18 und 45 Jahren sind in **Tabelle 6** dargestellt.

Tabelle 6: Immunogenität für Dengue-seropositive Probanden zwischen 18 und 45 Jahren aus Endemiegebieten

Studie	n	Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
		GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)	GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)	GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)	GMT vor Injektion 1 (95% KI)	GMT nach Injektion 3 (95% KI)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1.626)	437 (240; 797)	937 (586; 1.499)	192 (117; 313)	482 (357; 651)	86,5 (41,2; 182)	387 (253; 591)
CYD28	66	59,8 (36,8; 97,4)	235 (135; 409)	67,1 (40,9; 110)	236 (144; 387)	48,4 (32,9; 71,0)	239 (166; 342)	22,1 (14,7; 33,4)	211 (155; 287)
CYD47	109	324 (236; 445)	688 (524; 901)	363 (269; 490)	644 (509; 814)	394 (299; 519)	961 (763; 1.211)	80,7 (61,3; 106)	413 (331; 516)

n: Anzahl der Studienteilnehmer, von denen für den relevanten Endpunkt ein Antikörpertiter vorliegt

Dengue-seropositive Probanden sind jene mit Titern oberhalb oder gleich der LLOQ gegen mindestens einen Dengue-Serotyp bei Studienbeginn.

KI: Konfidenzintervall

CYD28: Land mit geringer Endemizität

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapur; CYD47: Indien.

Die Übertragung der Wirksamkeit beruht auf den zuvor aufgeführten Daten und den Gesamtergebnissen. Die aus Studien vorliegenden Immunogenitätsdaten von Erwachsenen zwischen 18 und 45 Jahren in Endemiegebieten zeigen, dass die GMT nach Injektion 3 gegen jeden Serotyp bei Erwachsenen im Allgemeinen höher sind als bei Kindern und Jugendlichen (in den Studien CYD14 und CYD15). Daher ist bei Erwachsenen in Endemiegebieten ein Schutz zu erwarten, auch wenn der tatsächliche Grad der Wirksamkeit im Verhältnis zu der beobachteten Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unbekannt ist.

Langzeitpersistenz von Antikörpern

In den Studien CYD14 und CYD15 blieben die GMTs bei Probanden ab 6 Jahren nach der dritten Dosis bis zu 5 Jahre bestehen. Im fünften Jahr nach der dritten Injektion waren die GMT-Werte immer noch höher als vor der Impfung, obwohl die GMT-Werte gegen alle vier Serotypen im Vergleich zu

den GMT-Werten nach der dritten Dosis gesunken waren. Die GMT-Werte hängen vom Alter und dem Dengue-Serostatus zu Studienbeginn ab.

Die Wirkung einer Auffrischimpfung wurde bei Personen im Alter von 9-50 Jahren, die in endemischen Gebieten leben, nach einem 3-Dosen-Schema untersucht (Studien CYD63, CYD64, CYD65). Nach der Auffrischung wurde kein oder nur ein geringer vorübergehender Anstieg der neutralisierenden Ab-Titer beobachtet. Der Auffrischeffekt war je nach Serotyp und Studie unterschiedlich. Die Gründe für den fehlenden/begrenzten Auffrischeffekt von Dengvaxia sind im Hinblick auf die Mechanismen und klinischen Auswirkungen noch nicht geklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zu Dengvaxia durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf einer Beurteilung der lokalen Verträglichkeit einschließlich der Toxizität bei wiederholter Gabe sowie einem Programm zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Sicherheitsdaten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Eine Studie zur Neurovirulenz ergab, dass der CYD-Dengue-Impfstoff nicht neurotoxisch wirkt.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Essentielle Aminosäuren einschließlich Phenylalanin

Nichtessentielle Aminosäuren

Argininhydrochlorid

Saccharose

Trehalosedihydrat

Sorbitol (E 420)

Trometamol

Harnstoff

Salzsäure und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel zur Rekonstitution:

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dengvaxia darf nicht mit anderen injizierbaren Impfstoffen oder Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel muss Dengvaxia im Kühlschrank aufbewahrt werden (2°C-8°C) und muss innerhalb von 6 Stunden verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution von Dengvaxia, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Pulver (5 Dosen) in einer Durchstechflasche (Glas vom Typ 1) mit einem Stopfen (Halobutyl) und einem Flip-Off-Deckel (Aluminium, Polypropylen) + 2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Glas vom Typ 1) mit einem Stopfen (Halobutyl) und einem Flip-Off-Deckel (Aluminium, Polypropylen)

Packungsgröße: 5er-Packung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ein Kontakt mit Desinfektionsmitteln ist zu vermeiden, da diese die im Impfstoff enthaltenen Viren deaktivieren könnten.

Dengvaxia muss vor der Anwendung rekonstituiert werden.

Dengvaxia wird rekonstituiert, indem das gesamte Lösungsmittel (0,9%ige Natriumchloridlösung) mithilfe einer sterilen Spritze und Nadel aus der 5-Dosis-Durchstechflasche mit dem dunkelgrauen Flip-Off-Deckel in die 5-Dosis-Durchstechflasche des gefriergetrockneten Pulvers mit dem mittelbraunen Flip-Off-Deckel überführt wird.

1. Für die Überführung des Lösungsmittels ist eine sterile Spritze und Nadel zu verwenden.
2. Den gesamten Inhalt der Durchstechflasche mit Lösungsmittel (mit einem dunkelgrauen Flip-Off-Deckel) in die Durchstechflasche mit dem Pulver (mittelbrauner Flip-Off-Deckel) überführen.
3. Vorsichtig verwirbeln, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat.

Vor der Anwendung ist die Suspension einer Sichtprüfung zu unterziehen. Nach der Rekonstitution ist Dengvaxia eine klare, farblose Flüssigkeit, in der weiße bis durchscheinende Partikel (endogener Natur) vorhanden sein können.

Nach vollständiger Auflösung wird eine Dosis von 0,5 ml der rekonstituierten Suspension in dieselbe Spritze aufgezogen. Für das Aufziehen jeder der 5 Dosen ist jeweils eine neue sterile Spritze und Nadel zu verwenden. Als Nadelgröße werden 23G oder 25G empfohlen.

Vor jeder Injektion ist die rekonstituierte Suspension noch einmal vorsichtig zu verwirbeln.

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel muss Dengvaxia innerhalb von 6 Stunden werden.

Angebrochene Durchstechflaschen müssen bei 2 °C bis 8 °C (d. h. im Kühlschrank) und vor Licht geschützt gelagert werden.

Die restlichen Impfdosen sind am Ende der Immunisierungsrunde oder innerhalb von 6 Stunden nach der Rekonstitution (je nachdem was früher eintritt) zu entsorgen.

In folgenden Fällen muss eine angebrochene Mehrfachdosis-Durchstechflasche sofort entsorgt werden:

- Beim Aufziehen der Dosis wurde nicht vollständig steril gearbeitet.

- Für die Rekonstitution oder das Aufziehen der vorherigen Dosen wurde keine neue sterile Spritze und Nadel verwendet.
- Es besteht Verdacht, dass die angebrochene Durchstechflasche kontaminiert wurde.
- Es gibt sichtbare Hinweise auf eine Kontamination, beispielsweise ein verändertes Aussehen.

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

7 INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1338/005

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.12.2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. August 2023

10 STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Sanofi Pasteur NVL
31-33 quai Armand Barbès
69250 Neuville-sur-Saône
Frankreich

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy l'Etoile
Frankreich

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Sanofi Pasteur NVL
31-33 quai Armand Barbès
69250 Neuville-sur-Saône
Frankreich

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
Frankreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs)**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung (MAH) für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Vermarktung von Dengvaxia muss der Zulassungsinhaber (MAH) in jedem Mitgliedsstaat mit der nationalen Behörde den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien abstimmen, einschließlich Kommunikationsmedien, Modalitäten zur Verteilung und andere Aspekte des Programms.

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat wo Dengvaxia vermarktet wird alle Angehörige der Gesundheitsberufe, welche voraussichtlich Dengvaxia anwenden, Zugang zu dem folgenden Schulungsmaterialien haben oder diese erhalten haben:

- ärztliches Schulungsmaterial

Das ärztliche Schulungsmaterial sollte folgendes beinhalten:

- Die Fachinformation
- Anleitung für Angehörige von Gesundheitsberufen

Die Anleitung für Angehörige von Gesundheitsberufen sollte die folgenden Hauptelemente beinhalten:

- Das ein erhöhtes Risiko für schweres und/ oder hospitalisiertes Denguefieber nach der Impfung bei Personen ohne vorherige Dengue-Virus-Infektion besteht;
- Vor einer Impfung müssen Angehörige von Gesundheitsberufen eine vorherige Dengue-Infektion dokumentieren, welche mittels labortechnisch bestätigter Dengue-Anamnese oder durch serologische Testung untersucht werden muss;
- Angehörige von Gesundheitsberufen sollten wissen, dass nur Testmethoden mit adäquater Leistung hinsichtlich Spezifität und Kreuzreaktivität unter Berücksichtigung lokaler Krankheitsepidemiologie verwendet werden sollten.
- Angehörige von Gesundheitsberufen sollten frühe Anzeichen für Dengue kennen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Pulver (1 Dosis) in einer Durchstechflasche + 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze mit 2 separaten Nadeln.

**Pulver (1 Dosis) in einer Durchstechflasche + 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze
1er- oder 10er-Packung**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dengvaxia, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

Tetravalenter Dengue-Impfstoff (lebend, attenuiert)

2. WIRKSTOFFE

Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml) 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀ jedes Serotyps des chimären Gelbfieber-Dengue-Virus (1, 2, 3 und 4) (lebend, attenuiert).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver: essentielle Aminosäuren einschließlich Phenylalanin, nichtessentielle Aminosäuren, Argininhydrochlorid, Saccharose, Trehalosedihydrat, Sorbitol, Trometamol, Harnstoff, Salzsäure, Natriumhydroxid.

Lösungsmittel: Natriumchlorid (0,4 %), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver (1 Dosis) in einer Durchstechflasche + 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze mit 2 separaten Nadeln.

Pulver (1 Dosis) in einer Durchstechflasche + 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze
1er- oder 10er-Packung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung nach Rekonstitution.

Packungsbeilage beachten, enthält auch Hinweise zur Rekonstitution.

Dengvaxia ist mit dem mitgelieferten Lösungsmittel zu rekonstituieren.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren. Vor Licht schützen.
Nach Rekonstitution sofort verwenden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie,
82 Avenue Raspail,
94250 Gentilly,
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1338/001
EU/1/18/1338/002
EU/1/18/1338/003
EU/1/18/1338/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
Dengvaxia – Pulver (1 Dosis) in einer Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dengvaxia, Pulver zur Injektion
Tetravalenter Dengue-Impfstoff (lebend, attenuiert)
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis
1D

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN Dengvaxia – Lösungsmittel in einer Fertigspritze (0,5 ml)
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel zur Rekonstitution von Dengvaxia
NaCl (0,4 %)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis – 0,5 ml
1D

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Dengvaxia – Pulver (5 Dosen) in einer Durchstechflasche + 2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche. 5er-Packung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dengvaxia, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in Mehrfachdosisbehältnissen
Tetravalenter Dengue-Impfstoff (lebend, attenuiert)

2. WIRKSTOFFE

Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml) 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀ jedes Serotyps des chimären Gelbfieber-Dengue-Virus (1, 2, 3 und 4) (lebend, attenuiert).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver: essentielle Aminosäuren einschließlich Phenylalanin, nichtessentielle Aminosäuren, Argininhydrochlorid, Saccharose, Trehalosedihydrat, Sorbitol, Trometamol, Harnstoff, Salzsäure, Natriumhydroxid.

Lösungsmittel: Natriumchlorid (0,9 %), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver (5 Dosen) in einer Durchstechflasche + 2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche 5er-Packung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung nach Rekonstitution
Packungsbeilage beachten, enthält auch Hinweise zur Rekonstitution.
Dengvaxia ist mit dem mitgelieferten Lösungsmittel zu rekonstituieren.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren. Vor Licht schützen.

Nach Rekonstitution innerhalb von 6 Stunden verwenden, sofern das Arzneimittel bei 2 °C bis 8 °C gelagert wurde.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie,
82 Avenue Raspail,
94250 Gentilly,
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1338/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN Dengvaxia – Pulver (5 Dosen) in einer Durchstechflasche
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dengvaxia, Pulver zur Injektion
Tetravalenter Dengue-Impfstoff (lebend, attenuiert)
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 Dosen
5D

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
Dengvaxia – Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (2,5 ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel zur Rekonstitution von Dengvaxia
NaCl (0,9 %)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 Dosen – 2,5 ml
5D

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Dengvaxia, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Tetravalenter Dengue-Impfstoff (lebend, attenuiert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie bzw. Ihr Kind geimpft werden, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieser Impfstoff wurde Ihnen bzw. Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter.
- Wenn Sie bzw. Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dengvaxia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie bzw. Ihr Kind vor der Anwendung von Dengvaxia beachten?
3. Wie ist Dengvaxia anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dengvaxia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Dengvaxia und wofür wird es angewendet?

Dengvaxia ist ein Impfstoff. Er wird angewendet, um Sie bzw. Ihr Kind vor dem sog. Denguefieber zu schützen, das durch die Dengue-Virus-Serotypen 1, 2, 3 und 4 hervorgerufen wird. Die im Impfstoff enthaltenen Versionen dieser 4 Virusvarianten wurden abgeschwächt, so dass sie die Krankheit nicht auslösen können.

Dengvaxia wird Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (im Alter von 6 bis 45 Jahren) mit testbestätigter, vorheriger Dengue-Virus-Infektion verabreicht (siehe auch Abschnitte 2 und 3).

Dengvaxia sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

Wie der Impfstoff wirkt

Dengvaxia regt die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers (Immunsystem) zur Produktion von Antikörpern an, die zum Schutz vor den Viren beitragen, die Denguefieber verursachen, wenn der Körper zukünftig diesen Viren ausgesetzt ist.

Was ist das Dengue-Virus und Denguefieber?

Das Denguefieber ist eine Virusinfektion, die durch den Stich einer infizierten Stechmücke der Gattung *Aedes* verbreitet wird. Nach dem Auftreten der ersten Symptome kann das Virus von einer infizierten Person ungefähr 4 bis 5 Tage (maximal 12 Tage) lang durch Mückenstiche auf andere Menschen übertragen werden. Das Dengue-Virus wird nicht direkt von Mensch zu Mensch weitergegeben.

Denguefieber ruft u. a. folgende Symptome hervor: Fieber, Kopfschmerzen, Schmerzen hinter den Augen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, geschwollene Lymphknoten oder

Hautausschlag. Diese Symptome dauern normalerweise 2 bis 7 Tage an. Sie können auch mit dem Dengue-Virus infiziert sein, aber keine Symptome zeigen (sog. „asymptomatische“ Erkrankung).

Gelegentlich ist das Denguefieber so stark ausgeprägt, dass es einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht, und in seltenen Fällen kann die Krankheit zum Tod führen. Schwerwiegendes Denguefieber kann zu hohem Fieber und folgenden Symptomen führen: starke Bauchschmerzen, ständiges Erbrechen, schnelles Atmen, starke Blutungen, Magenblutung, Zahnfleischblutungen, Müdigkeit, Unruhe, Koma, Krampfanfälle und Organversagen.

2. Was sollten Sie bzw. Ihr Kind vor der Anwendung von Dengvaxia beachten?

Um sicherzugehen, dass Dengvaxia für Sie bzw. Ihr Kind geeignet ist, ist es wichtig, dass Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal informieren, wenn einer der nachstehenden Punkte auf Sie bzw. Ihr Kind zutrifft. Sollten Sie etwas nicht verstehen, bitten Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Erklärung.

Dengvaxia darf nicht angewendet werden, wenn Sie bzw. Ihr Kind

- allergisch gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von Dengvaxia sind.
- nach vorheriger Anwendung von Dengvaxia eine allergische Reaktion hatten. Anzeichen einer allergischen Reaktion können u. a. ein juckender Hautausschlag, Atemnot sowie eine Schwellung von Gesicht und Zunge sein.
- ein schwaches Immunsystem (natürliche Abwehrkräfte des Körpers) haben. Dies kann aufgrund eines genetischen Defekts oder einer HIV-Infektion der Fall sein
- ein Arzneimittel anwenden, welches das Immunsystem beeinträchtigt (z. B. hoch dosierte Kortikosteroide oder eine Chemotherapie). Ihr Arzt wird Dengvaxia frühestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung anwenden.
- schwanger sind oder stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Eine Impfung ohne vorherige Infektion mit dem Dengue-Virus kann zu einem erhöhten Risiko für eine schwerwiegendere Form der Erkrankung führen. Dies könnte bei einem späteren Stich durch eine mit Dengue-Virus infizierte Mücke zu einer Krankenhauseinweisung führen.

Vor der Anwendung von Dengvaxia wird Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinischen Fachpersonal prüfen, ob Sie oder Ihr Kind jemals mit dem Dengue-Virus infiziert waren, und Ihnen mitteilen, ob ein Test durchgeführt werden muss.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Dengvaxia angewendet wird, wenn Sie bzw. Ihr Kind:

- an einer fiebrigen oder akuten Erkrankung leiden. Dengvaxia wird erst verabreicht, wenn Sie bzw. Ihr Kind wieder genesen sind.
- nach Verabreichung eines Impfstoffs schon einmal gesundheitliche Beschwerden hatten. Ihr Arzt wird die Risiken und den Nutzen der Impfung sorgfältig abwägen.
- schon einmal durch eine Injektion ohnmächtig geworden sind. Ohnmachtsanfälle und mitunter Stürze können nach oder sogar vor Injektionen mit einer Nadel auftreten (meist bei Jugendlichen).
- eine allergische Reaktion auf Latex hatten. Die Kanülenschutzkappen der Fertigspritze enthalten einen Naturkautschuk-Latex, welcher eine allergische Reaktion verursachen kann.

Reisende

Eine Impfung wird nicht empfohlen, wenn Sie nie in einem Gebiet gelebt haben, in dem Dengue-Erkrankungen normalerweise vorkommen und wenn Sie vorhaben, nur gelegentlich in ein Gebiet zu reisen, in dem regelmäßig Dengue-Infektionen auftreten.

Wichtige Informationen zum Impfschutz

Wie bei allen Impfstoffen bietet Dengvaxia möglicherweise nicht allen Geimpften einen Schutz vor einer Erkrankung. Auch nach der Impfung müssen Sie sich weiter vor Mückenstichen schützen.

Nach der Impfung sollten Sie einen Arzt konsultieren, wenn Sie bzw. Ihr Kind mutmaßlich mit dem Dengue-Virus infiziert sind und eines der folgenden Symptome entwickeln: hohes Fieber, starke Bauchschmerzen, ständiges Erbrechen, schnelles Atmen, Zahnfleischblutungen, Müdigkeit, Unruhe und Blut im Erbrochenen.

Weitere Schutzmaßnahmen

Sie sollten Vorsichtsmaßnahmen treffen, um Mückenstichen vorzubeugen. Dazu gehören die Anwendung von Insektenschutzmitteln, das Tragen von Schutzkleidung und die Benutzung von Mückennetzen.

Jüngere Kinder

Der Impfstoff darf nicht bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren verabreicht werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Dengvaxia nicht erwiesen wurden.

Anwendung von Dengvaxia zusammen mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie bzw. Ihr Kind andere Impfstoffe oder Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Impfstoffe oder Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Impfstoffe oder Arzneimittel anzuwenden.

Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt oder Apotheker informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Arzneimittel, welche die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers (Immunsystem) beeinträchtigen, z. B. hoch dosierte Kortikosteroide oder eine Chemotherapie. In diesem Fall wird Ihr Arzt Dengvaxia frühestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung anwenden. Der Grund dafür ist, dass Dengvaxia sonst nicht so gut wirken könnte.
- sogenannte „Immunglobuline“ oder Blutprodukte, die Immunglobuline enthalten, wie Blut oder Plasma. In diesem Fall wird Ihr Arzt Dengvaxia frühestens 6 Wochen und vorzugsweise erst 3 Monate nach Beendigung der Behandlung anwenden. Der Grund dafür ist, dass Dengvaxia sonst nicht so gut wirken könnte.

Dengvaxia kann gleichzeitig mit Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-Impfstoff oder rekombinanten Impfstoffen gegen das humane Papillomavirus verabreicht werden. Injektionen von mehr als einem Impfstoff zur gleichen Zeit sollten an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dengvaxia darf nicht angewendet werden, wenn Sie bzw. Ihre Tochter schwanger sind oder stillen. Wenn Sie bzw. Ihre Tochter:

- im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie mindestens einen Monat lang nach jeder Dengvaxia-Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.
- vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung von Dengvaxia Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dengvaxia hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Dengvaxia enthält Phenylalanin, Natrium und Sorbitol

Dengvaxia enthält 41 Mikrogramm Phenylalanin pro 0,5-ml-Dosis. Phenylalanin kann schädlich sein, wenn Sie eine Phenylketonurie haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

Dengvaxia enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,5-ml-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dengvaxia enthält 9,38 Milligramm Sorbitol pro 0,5-ml-Dosis.

3. Wie ist Dengvaxia anzuwenden?

Eine frühere Dengue-Infektion muss durch einen Test bestätigt werden, der entweder in der Krankengeschichte dokumentiert oder vor der Impfung durchgeführt wurde.

Dengvaxia wird von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal als Spritze unter die Haut (subkutane Injektion) in den Oberarm verabreicht. Der Impfstoff darf nicht in ein Blutgefäß gespritzt werden.

Sie bzw. Ihr Kind werden 3 Injektionen zu 0,5 ml erhalten – eine alle 6 Monate.

- Die erste Injektion wird am gewählten oder vereinbarten Datum verabreicht.
- Die zweite Injektion erfolgt 6 Monate nach der ersten Injektion.
- Die dritte Injektion erfolgt 6 Monate nach der zweiten Injektion.

Dengvaxia sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

Für medizinisches Fachpersonal bestimmte Anweisungen zur Zubereitung des Impfstoffs sind am Ende dieser Packungsbeilage zu finden.

Wenn Sie bzw. Ihr Kind eine Injektion von Dengvaxia verpasst haben

- Wenn Sie bzw. Ihr Kind eine geplante Injektion verpasst haben, wird Ihr Arzt entscheiden, wann die ausgelassene Injektion verabreicht werden soll. Es ist wichtig, dass Sie bzw. Ihr Kind sich bezüglich der nachfolgenden Injektion an die Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals halten.
- Wenn Sie den Impftermin vergessen haben oder zur vereinbarten Zeit nicht erscheinen können, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch Dengvaxia Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwere allergische (anaphylaktische) Reaktionen

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn nach Verlassen des Ortes, an dem Sie bzw. Ihr

Kind die Injektion erhalten haben, eines der folgenden Symptome auftritt:

- Atemnot
- Blaufärbung von Zunge oder Lippen
- ein Hautausschlag
- Schwellung von Gesicht oder Rachen
- niedriger Blutdruck, der Schwindel oder Ohnmacht hervorruft
- plötzlich auftretendes, starkes Krankheitsgefühl oder Unwohlsein mit Blutdruckabfall, der zu Schwindel und Bewusstlosigkeit führen kann, schneller Herzschlag in Verbindung mit Atemnot

Diese Anzeichen oder Symptome (anaphylaktische Reaktionen) treten normalerweise bald nach Verabreichung der Injektion auf, d. h. während Sie bzw. Ihr Kind sich noch in der Klinik oder der Arztpraxis befinden. In sehr seltenen Fällen können diese Reaktionen auch nach jeder Impfung auftreten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Geimpften auftreten).

Weitere schwere Reaktionen

Bei einigen Personen, die vor der Impfung noch nicht mit dem Dengue-Virus infiziert waren, könnte ein erhöhtes Risiko bestehen, dass sie bei einem späteren Stich durch eine mit dem Dengue-Virus infizierte Mücke eine schwerwiegendere Form von Denguefieber bekommen, die eine Krankenhauseinweisung erforderlich macht. Dieses erhöhte Risiko könnte hauptsächlich während des dritten Jahres nach der ersten Injektion beginnen.

Weitere Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Studien an Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen beobachtet. Die meisten Nebenwirkungen traten innerhalb von 3 Tagen nach Injektion von Dengvaxia auf.

Sehr häufig: (kann mehr als 1 von 10 Geimpften betreffen)

- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- allgemeines Unwohlsein (Malaise)
- Schwäche (Asthenie)
- Reaktionen an der Injektionsstelle: Schmerzen oder Rötung (Erythem)
- Fieber

Häufig: (kann bis zu 1 von 10 Geimpften betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle: Bluterguss (Hämatom), Schwellung und Juckreiz (Pruritus).

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Geimpften betreffen)

- Infektionen von Nase oder Rachen (obere Atemwege)
- Schmerzen oder Schwellung von Nase oder Rachen (Nasopharyngitis)
- Schwindelgefühl
- Halsschmerzen (oropharyngeale Schmerzen)
- Husten
- Übelkeit
- Erbrechen
- Hautausschlag
- Nackenschmerzen
- Schüttelfrost
- Verhärtung der Haut an der Injektionsstelle (Induration an der Injektionsstelle)
- Blutung an der Injektionsstelle

Sehr selten: (kann bis zu 1 von 10 000 Geimpften betreffen)

- allergische Reaktionen

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Erwachsenen:

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Geimpften betreffen)

- geschwollene Lymphknoten (Lymphadenopathie)
- Mundtrockenheit
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Wärmegefühl an der Injektionsstelle
- Ermüdung

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen (von 6 bis einschließlich 17 Jahren):

Selten: (kann bis zu 1 von 1 000 Geimpften betreffen)

- laufende Nase (Rhinorrhoe)
- juckender Hautausschlag (Urtikaria)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Dengvaxia aufzubewahren?

Bewahren Sie Dengvaxia für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Dengvaxia nach dem auf dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Den Impfstoff im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Mischen (Rekonstitution) mit dem mitgelieferten Lösungsmittel sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Dengvaxia enthält

- Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml) 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀* jedes Serotyps des chimären Gelbfieber-Dengue-Virus** (1, 2, 3 und 4) (lebend, attenuiert).
* CCID₅₀: Zellkultur-infektiöse Dosis 50 %.
** Produziert in Vero-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie. Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVO).

- Die sonstigen Bestandteile sind: essentielle Aminosäuren einschließlich Phenylalanin, nichtessentielle Aminosäuren, Argininhydrochlorid, Saccharose, Trehalosedihydrat, Sorbitol (E 420), Trometamol, Harnstoff, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke sowie Salzsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung.

Wie Dengvaxia aussieht und Inhalt der Packung

Dengvaxia ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Dengvaxia wird als Pulver in einer Durchstechflasche geliefert, und einem Lösungsmittel in einer Fertigspritze (0,5 ml) mit oder ohne 2 separate Kanülen beiliegt. Das Pulver und das Lösungsmittel müssen vor der Anwendung gemischt werden.

Dengvaxia ist in 1er- oder 10er-Packungen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Markt gebracht.

Das Pulver ist ein weißes, homogenes, gefriergetrocknetes Pulver mit eventueller Retraktion an der Basis (ringförmiger Kuchen möglich).

Das Lösungsmittel (0,4%ige Natriumchloridlösung) ist eine klare und farblose Lösung.

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel ist Dengvaxia eine klare, farblose Flüssigkeit, in der weiße bis durchscheinende Partikel vorhanden sein können.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Sanofi Winthrop Industrie,
82 Avenue Raspail,
94250 Gentilly,
Frankreich

Hersteller:

SANOFI PASTEUR, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, Frankreich

oder

SANOFI PASTEUR NVL, 31-33 Quai Armand Barbès, 69250 Neuville-sur-Saône, Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark sanofi-aventis Denmark A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l.. Tel: +39 02 39394275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tél: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : + 33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l.. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

- Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung von Dengvaxia eine geeignete medizinische Behandlung und Überwachung stets unmittelbar verfügbar sein.
- Dengvaxia darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.
- Dengvaxia darf unter keinen Umständen als intravasale Injektion verabreicht werden.
- Die Immunisierung darf nur als subkutane (s.c.) Injektion erfolgen, vorzugsweise in den Oberarm im Bereich des Deltamuskels.
- Nach jeder Impfung kann eine Synkope (Ohnmacht) auftreten, oder sogar vor der Impfung als psychogene Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel. Es sollten Maßnahmen zur Verfügung stehen, um Verletzungen durch Stürze vorzubeugen und um synkopale Reaktionen zu behandeln.

Rekonstitution und Handhabung von Einzeldosen-Packungen

Dengvaxia muss vor der Anwendung rekonstituiert werden.

Dengvaxia wird rekonstituiert, indem das gesamte Lösungsmittel (0,4%ige Natriumchloridlösung) mithilfe einer blaumarkierten Fertigspritze in die Durchstechflasche des gefriergetrockneten Pulvers mit dem gelb-grünen Flip-Off-Deckel überführt wird.

1. Für die Überführung des Lösungsmittels ist eine sterile Nadel an die Fertigspritze anzubringen. Die Nadel muss fest an der Spritze angebracht und um eine Vierteldrehung rotiert werden.
2. Den gesamten Inhalt der Fertigspritze in die Durchstechflasche mit dem Pulver überführen.
3. Vorsichtig verwirbeln, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat.

Vor der Anwendung ist die Suspension einer Sichtprüfung zu unterziehen. Nach der Rekonstitution ist Dengvaxia eine klare, farblose Flüssigkeit, in der weiße bis durchscheinende Partikel (endogener Natur) vorhanden sein können.

Nach vollständiger Auflösung wird eine Dosis von 0,5 ml der rekonstituierten Suspension in die gleiche sterile Spritze aufgezogen. Für die Injektion sollte eine neue sterile Nadel verwendet werden.

Ein Kontakt mit Desinfektionsmitteln ist zu vermeiden, da diese die im Impfstoff enthaltenen Viren deaktivieren könnten.

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel muss Dengvaxia sofort verwendet werden.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Dengvaxia, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in Mehrfachdosisbehältnissen

Tetravalenter Dengue-Impfstoff (lebend, attenuiert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie bzw. Ihr Kind geimpft werden, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieser Impfstoff wurde Ihnen bzw. Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter.
- Wenn Sie bzw. Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dengvaxia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie bzw. Ihr Kind vor der Anwendung von Dengvaxia beachten?
3. Wie ist Dengvaxia anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dengvaxia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Dengvaxia und wofür wird es angewendet?

Dengvaxia ist ein Impfstoff. Er wird angewendet, um Sie bzw. Ihr Kind vor dem sog. Denguefieber zu schützen, das durch die Dengue-Virus-Serotypen 1, 2, 3 und 4 hervorgerufen wird. Die im Impfstoff enthaltenen Versionen dieser 4 Virusvarianten wurden abgeschwächt, so dass sie die Krankheit nicht auslösen können.

Dengvaxia wird Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (im Alter von 6 bis 45 Jahren) mit testbestätigter, vorheriger Dengue-Virus-Infektion verabreicht (siehe auch Abschnitte 2 und 3).

Dengvaxia sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

Wie der Impfstoff wirkt

Dengvaxia regt die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers (Immunsystem) zur Produktion von Antikörpern an, die zum Schutz vor den Viren beitragen, die Denguefieber verursachen, wenn der Körper zukünftig diesen Viren ausgesetzt ist.

Was ist das Dengue-Virus und Denguefieber?

Das Denguefieber ist eine Virusinfektion, die durch den Stich einer infizierten Stechmücke der Gattung *Aedes* verbreitet wird. Nach dem Auftreten der ersten Symptome kann das Virus von einer infizierten Person ungefähr 4 bis 5 Tage (maximal 12 Tage) lang durch Mückenstiche auf andere Menschen übertragen werden. Das Dengue-Virus wird nicht direkt von Mensch zu Mensch weitergegeben.

Denguefieber ruft u. a. folgende Symptome hervor: Fieber, Kopfschmerzen, Schmerzen hinter den Augen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, geschwollene Lymphknoten oder

Hautausschlag. Diese Symptome dauern normalerweise 2 bis 7 Tage an. Sie können auch mit dem Dengue-Virus infiziert sein, aber keine Symptome zeigen (sog. „asymptomatische“ Erkrankung).

Gelegentlich ist das Denguefieber so stark ausgeprägt, dass es einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht, und in seltenen Fällen kann die Krankheit zum Tod führen. Schwerwiegendes Denguefieber kann zu hohem Fieber und folgenden Symptomen führen: starke Bauchschmerzen, ständiges Erbrechen, schnelles Atmen, starke Blutungen, Magenblutung, Zahnfleischblutungen, Müdigkeit, Unruhe, Koma, Krampfanfälle und Organversagen.

2. Was sollten Sie bzw. Ihr Kind vor der Anwendung von Dengvaxia beachten?

Um sicherzugehen, dass Dengvaxia für Sie bzw. Ihr Kind geeignet ist, ist es wichtig, dass Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal informieren, wenn einer der nachstehenden Punkte auf Sie bzw. Ihr Kind zutrifft. Sollten Sie etwas nicht verstehen, bitten Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Erklärung.

Dengvaxia darf nicht angewendet werden, wenn Sie bzw. Ihr Kind

- allergisch gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von Dengvaxia sind.
- nach vorheriger Anwendung von Dengvaxia eine allergische Reaktion hatten. Anzeichen einer allergischen Reaktion können u. a. ein juckender Hautausschlag, Atemnot sowie eine Schwellung von Gesicht und Zunge sein.
- ein schwaches Immunsystem (natürliche Abwehrkräfte des Körpers) haben. Dies kann aufgrund eines genetischen Defekts oder einer HIV-Infektion der Fall sein
- ein Arzneimittel anwenden, welches das Immunsystem beeinträchtigt (z. B. hoch dosierte Kortikosteroide oder eine Chemotherapie). Ihr Arzt wird Dengvaxia frühestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung anwenden.
- schwanger sind oder stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Eine Impfung ohne vorherige Infektion mit dem Dengue-Virus kann zu einem erhöhten Risiko für eine schwerwiegendere Form der Erkrankung führen. Dies könnte bei einem späteren Stich durch eine mit Dengue-Virus infizierte Mücke zu einer Krankenhauseinweisung führen.

Vor der Anwendung von Dengvaxia wird Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinischen Fachpersonal prüfen, ob Sie oder Ihr Kind jemals mit dem Dengue-Virus infiziert waren, und Ihnen mitteilen, ob ein Test durchgeführt werden muss.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Dengvaxia angewendet wird, wenn Sie bzw. Ihr Kind:

- an einer fiebrigen oder akuten Erkrankung leiden. Dengvaxia wird erst verabreicht, wenn Sie bzw. Ihr Kind wieder genesen sind.
- nach Verabreichung eines Impfstoffs schon einmal gesundheitliche Beschwerden hatten. Ihr Arzt wird die Risiken und den Nutzen der Impfung sorgfältig abwägen.
- schon einmal durch eine Injektion ohnmächtig geworden sind. Ohnmachtsanfälle und mitunter Stürze können nach oder sogar vor Injektionen mit einer Nadel auftreten (meist bei Jugendlichen).

Reisende

Eine Impfung wird nicht empfohlen, wenn Sie nie in einem Gebiet gelebt haben, in dem Dengue-Erkrankungen normalerweise vorkommen und wenn Sie vorhaben, nur gelegentlich in ein Gebiet zu reisen, in dem regelmäßig Dengue-Infektionen auftreten.

Wichtige Informationen zum Impfschutz

Wie bei allen Impfstoffen bietet Dengvaxia möglicherweise nicht allen Geimpften einen Schutz vor einer Erkrankung. Auch nach der Impfung müssen Sie sich weiter vor Mückenstichen schützen.

Nach der Impfung sollten Sie einen Arzt konsultieren, wenn Sie bzw. Ihr Kind mutmaßlich mit dem Dengue-Virus infiziert sind und eines der folgenden Symptome entwickeln: hohes Fieber, starke Bauchschmerzen, ständiges Erbrechen, schnelles Atmen, Zahnfleischblutungen, Müdigkeit, Unruhe und Blut im Erbrochenen.

Weitere Schutzmaßnahmen

Sie sollten Vorsichtsmaßnahmen treffen, um Mückenstichen vorzubeugen. Dazu gehören die Anwendung von Insektenschutzmitteln, das Tragen von Schutzkleidung und die Benutzung von Mückennetzen.

Jüngere Kinder

Der Impfstoff darf nicht bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren verabreicht werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Dengvaxia nicht erwiesen wurden.

Anwendung von Dengvaxia zusammen mit anderen Impfstoffen und Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie bzw. Ihr Kind andere Impfstoffe oder Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Impfstoffe oder Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Impfstoffe oder Arzneimittel anzuwenden.

Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt oder Apotheker informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Arzneimittel, welche die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers (Immunsystem) beeinträchtigen, z. B. hoch dosierte Kortikosteroide oder eine Chemotherapie. In diesem Fall wird Ihr Arzt Dengvaxia frühestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung anwenden. Der Grund dafür ist, dass Dengvaxia sonst nicht so gut wirken könnte.
- sogenannte „Immunglobuline“ oder Blutprodukte, die Immunglobuline enthalten, wie Blut oder Plasma. In diesem Fall wird Ihr Arzt Dengvaxia frühestens 6 Wochen und vorzugsweise erst 3 Monate nach Beendigung der Behandlung anwenden. Der Grund dafür ist, dass Dengvaxia sonst nicht so gut wirken könnte.

Dengvaxia kann gleichzeitig mit Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-Impfstoff oder rekombinanten Impfstoffen gegen das humane Papillomavirus verabreicht werden. Injektionen von mehr als einem Impfstoff zur gleichen Zeit sollten an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dengvaxia darf nicht angewendet werden, wenn Sie bzw. Ihre Tochter schwanger sind oder stillen. Wenn Sie bzw. Ihre Tochter:

- im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie mindestens einen Monat lang nach jeder Dengvaxia-Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.
- vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung von Dengvaxia Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dengvaxia hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Dengvaxia enthält Phenylalanin, Natrium und Sorbitol

Dengvaxia enthält 8 Mikrogramm Phenylalanin pro 0,5-ml-Dosis. Phenylalanin kann schädlich sein, wenn Sie eine Phenylketonurie haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

Dengvaxia enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,5-ml-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dengvaxia enthält 1,76 Milligramm Sorbitol pro 0,5-ml-Dosis.

3. Wie ist Dengvaxia anzuwenden?

Eine frühere Dengue-Infektion muss durch einen Test bestätigt werden, der entweder in der Krankengeschichte dokumentiert oder vor der Impfung durchgeführt wurde.

Dengvaxia wird von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal als Spritze unter die Haut (subkutane Injektion) in den Oberarm verabreicht. Der Impfstoff darf nicht in ein Blutgefäß gespritzt werden.

Sie bzw. Ihr Kind werden 3 Injektionen zu 0,5 ml erhalten – eine alle 6 Monate.

- Die erste Injektion wird am gewählten oder vereinbarten Datum verabreicht.
- Die zweite Injektion erfolgt 6 Monate nach der ersten Injektion.
- Die dritte Injektion erfolgt 6 Monate nach der zweiten Injektion.

Dengvaxia sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

Für medizinisches Fachpersonal bestimmte Anweisungen zur Zubereitung des Impfstoffs sind am Ende dieser Packungsbeilage zu finden.

Wenn Sie bzw. Ihr Kind eine Injektion von Dengvaxia verpasst haben

- Wenn Sie bzw. Ihr Kind eine geplante Injektion verpasst haben, wird Ihr Arzt entscheiden, wann die ausgelassene Injektion verabreicht werden soll. Es ist wichtig, dass Sie bzw. Ihr Kind sich bezüglich der nachfolgenden Injektion an die Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals halten.
- Wenn Sie den Impftermin vergessen haben oder zur vereinbarten Zeit nicht erscheinen können, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch Dengvaxia Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwere allergische (anaphylaktische) Reaktionen

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn nach Verlassen des Ortes, an dem Sie bzw. Ihr

Kind die Injektion erhalten haben, eines der folgenden Symptome auftritt:

- Atemnot
- Blaufärbung von Zunge oder Lippen
- ein Hautausschlag
- Schwellung von Gesicht oder Rachen
- niedriger Blutdruck, der Schwindel oder Ohnmacht hervorruft
- plötzlich auftretendes, starkes Krankheitsgefühl oder Unwohlsein mit Blutdruckabfall, der zu Schwindel und Bewusstlosigkeit führen kann, schneller Herzschlag in Verbindung mit Atemnot

Diese Anzeichen oder Symptome (anaphylaktische Reaktionen) treten normalerweise bald nach Verabreichung der Injektion auf, d. h. während Sie bzw. Ihr Kind sich noch in der Klinik oder der Arztpraxis befinden. In sehr seltenen Fällen können diese Reaktionen auch nach jeder Impfung auftreten (kann bei bis zu 1 von 10 000 Geimpften auftreten).

Weitere schwere Reaktionen

Bei einigen Personen, die vor der Impfung noch nicht mit dem Dengue-Virus infiziert waren, könnte ein erhöhtes Risiko bestehen, dass sie bei einem späteren Stich durch eine mit dem Dengue-Virus infizierte Mücke eine schwerwiegendere Form von Denguefieber bekommen, die eine Krankenhauseinweisung erforderlich macht. Dieses erhöhte Risiko könnte hauptsächlich während des dritten Jahres nach der ersten Injektion beginnen.

Weitere Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Studien an Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen beobachtet. Die meisten Nebenwirkungen traten innerhalb von 3 Tagen nach Injektion von Dengvaxia auf.

Sehr häufig: (kann mehr als 1 von 10 Geimpften betreffen)

- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- allgemeines Unwohlsein (Malaise)
- Schwäche (Asthenie)
- Reaktionen an der Injektionsstelle: Schmerzen oder Rötung (Erythem)
- Fieber

Häufig: (kann bis zu 1 von 10 Geimpften betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle: Bluterguss (Hämatom), Schwellung und Juckreiz (Pruritus).

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Geimpften betreffen)

- Infektionen von Nase oder Rachen (obere Atemwege)
- Schmerzen oder Schwellung von Nase oder Rachen (Nasopharyngitis)
- Schwindelgefühl
- Halsschmerzen (oropharyngeale Schmerzen)
- Husten
- Übelkeit
- Erbrechen
- Hautausschlag
- Nackenschmerzen
- Schüttelfrost
- Verhärtung der Haut an der Injektionsstelle (Induration an der Injektionsstelle)
- Blutung an der Injektionsstelle

Sehr selten: (kann bis zu 1 von 10 000 Geimpften betreffen)

- allergische Reaktionen

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Erwachsenen:

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Geimpften betreffen)

- geschwollene Lymphknoten (Lymphadenopathie)
- Mundtrockenheit
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Wärmegefühl an der Injektionsstelle
- Ermüdung

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen (von 6 bis einschließlich 17 Jahren):

Selten: (kann bis zu 1 von 1 000 Geimpften betreffen)

- laufende Nase (Rhinorrhoe)
- juckender Hautausschlag (Urtikaria)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Dengvaxia aufzubewahren?

Bewahren Sie Dengvaxia für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Dengvaxia nach dem auf dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Den Impfstoff im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Mischen (Rekonstitution) mit dem mitgelieferten Lösungsmittel muss das Arzneimittel innerhalb von 6 Stunden verwendet werden, wenn es zwischen 2°C und 8°C gelagert wird (z. B. in einem Kühlschrank) und vor Licht geschützt ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Dengvaxia enthält

- Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml) 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀* jedes Serotyps des chimären Gelbfieber-Dengue-Virus** (1, 2, 3 und 4) (lebend, attenuiert).
* CCID₅₀: Zellkultur-infektiöse Dosis 50 %.
** Produziert in Vero-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie. Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVO).
- Die sonstigen Bestandteile sind: essentielle Aminosäuren einschließlich Phenylalanin, nichtessentielle Aminosäuren, Argininhydrochlorid, Saccharose, Trehalosedihydrat, Sorbitol (E 420), Trometamol, Harnstoff, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke sowie Salzsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung.

Wie Dengvaxia aussieht und Inhalt der Packung

Dengvaxia ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Dengvaxia wird als Pulver in einer 5-Dosis-Durchstechflasche geliefert und einem Lösungsmittel in einer 5-Dosis-Durchstechflasche (2,5 ml). Das Pulver und das Lösungsmittel müssen vor der Anwendung gemischt werden.

Dengvaxia ist in einer 5er-Packung erhältlich (Impfstoff- und Lösungsmittel-Durchstechflaschen sind in der gleichen Packung).

Das Pulver ist ein weißes, homogenes, gefriergetrocknetes Pulver mit eventueller Retraktion an der Basis (ringförmiger Kuchen möglich).

Das Lösungsmittel (0,9 %ige Natriumchloridlösung) ist eine klare, farblose Lösung.

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel ist Dengvaxia eine klare, farblose Flüssigkeit, in der weiße bis durchscheinende Partikel vorhanden sein können.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Sanofi Winthrop Industrie,
82 Avenue Raspail,
94250 Gentilly,
Frankreich

Hersteller:

SANOFI PASTEUR, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, Frankreich

oder

SANOFI PASTEUR NVL, 31-33 Quai Armand Barbès, 69250 Neuville-sur-Saône, Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark sanofi-aventis Denmark A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l.. Tel: +39 02 39394275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tél: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : + 33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l.. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

- Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung von Dengvaxia eine geeignete medizinische Behandlung und Überwachung stets unmittelbar verfügbar sein.
- Dengvaxia darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.
- Dengvaxia darf unter keinen Umständen als intravasale Injektion verabreicht werden.
- Die Immunisierung darf nur als subkutane (s.c.) Injektion erfolgen, vorzugsweise in den Oberarm im Bereich des Deltamuskels.
- Nach jeder Impfung kann eine Synkope (Ohnmacht) auftreten, oder sogar vor der Impfung als psychogene Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel. Es sollten Maßnahmen zur Verfügung stehen, um Verletzungen durch Stürze vorzubeugen und um synkopale Reaktionen zu behandeln.

Rekonstitution und Handhabung von Mehrfachdosis-Packung

Dengvaxia muss vor der Anwendung rekonstituiert werden.

Dengvaxia wird rekonstituiert, indem das gesamte Lösungsmittel (0,9 %ige Natriumchloridlösung) mithilfe einer sterilen Spritze und Nadel aus der 5-Dosis-Durchstechflasche mit dem dunkelgrauen Flip-Off-Deckel in die 5-Dosis-Durchstechflasche des gefriergetrockneten Pulvers mit dem mittelbraunen Flip-Off-Deckel überführt wird.

1. Für die Überführung des Lösungsmittels ist eine sterile Spritze und Nadel zu verwenden.
2. Den gesamten Inhalt der Durchstechflasche mit Lösungsmittel (mit einem dunkelgrauen Flip-Off-Deckel) in die Durchstechflasche mit dem Pulver (mittelbrauner Flip-Off-Deckel) überführen.
3. Vorsichtig verwirbeln bis sich das Pulver gelöst hat.

Vor der Anwendung ist die Suspension einer Sichtprüfung zu unterziehen. Nach der Rekonstitution ist Dengvaxia eine klare, farblose Flüssigkeit, in der weiße bis durchscheinende Partikel (endogener Natur) vorhanden sein können.

Nach vollständiger Auflösung wird eine Dosis von 0,5 ml der rekonstituierten Suspension in die sterile Spritze aufgezogen. Für das Aufziehen jeder der 5 Dosen ist jeweils eine neue sterile Spritze und Nadel zu verwenden. Als Nadelgröße werden 23G oder 25G empfohlen.

Vor jeder Injektion ist die rekonstituierte Suspension noch einmal vorsichtig zu verwirbeln.

Ein Kontakt mit Desinfektionsmitteln ist zu vermeiden, da diese die im Impfstoff enthaltenen Viren deaktivieren könnten.

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel muss Dengvaxia innerhalb von 6 Stunden verwendet werden.

Angebrochene Mehrfachdosis-Durchstechflaschen müssen bei 2 °C bis 8 °C (d. h. im Kühlschrank) und vor Licht geschützt gelagert werden.

Die restlichen Impfdosen sind am Ende der Immunisierungsrunde oder innerhalb von 6 Stunden nach der Rekonstitution (je nachdem, was früher eintritt) zu entsorgen.

In folgenden Fällen muss eine angebrochene Mehrfachdosis-Durchstechflasche sofort entsorgt werden:

- Beim Aufziehen der Dosis wurde nicht vollständig steril gearbeitet.
- Für die Rekonstitution oder das Aufziehen der vorherigen Dosen wurde keine neue sterile Spritze und Nadel verwendet.

- Es besteht Verdacht, dass die angebrochene Durchstechflasche kontaminiert wurde.
- Es gibt sichtbare Hinweise auf eine Kontamination, beispielsweise ein verändertes Aussehen.

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