

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 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 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/Dosis\*\*  
Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 2 (lebend, attenuiert)\* ..... 4,5 - 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/Dosis\*\*  
Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 3 (lebend, attenuiert)\* ..... 4,5 - 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/Dosis\*\*  
Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 4 (lebend, attenuiert)\* ..... 4,5 - 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/Dosis\*\*

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

\*\* CCID<sub>50</sub>: Zellkultur-infektiöse Dosis 50 %.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3 DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Vor der Rekonstitution ist der Impfstoff ein weißes, homogenes, gefriergetrocknetes Pulver mit eventueller Retraktion am Boden (ringförmiger Kuchen möglich).

Das Lösungsmittel ist eine klare, 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 9 und 45 Jahren mit dokumentierter, vorheriger Dengue-Virus Infektion, die in Endemiegebieten leben (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 9 bis 45 Jahren*

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

##### *Jüngere Kinder*

Dengvaxia darf nicht bei Kindern unter 9 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Impfungen zwischen 2 und 8 Jahren ohne vorherige Dengue-Infektion ergaben Langzeitstudien zur Nachverfolgung der Impfstoff-Sicherheit ein erhöhtes Risiko für eine Dengue-Erkrankung, welche eine Hospitalisierung erforderte, einschließlich klinisch schwerwiegenden Formen von Denguefieber. Verfügbare Daten sind nicht ausreichend um die Sicherheit und Wirksamkeit in Personen zu bestätigen, die zuvor mit Dengue-Virus infiziert waren und jünger als 9 Jahre sind.

#### Art der Anwendung

Eine frühere Dengue-Infektion muss vor der Impfung mittels labortechnisch bestätigter Dengue-Anamnese oder durch serologische Testung untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Immunisierung sollte nur als subkutane (s.c.) 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**

#### 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.

#### Besondere Patientengruppen

*Personen, die noch nicht mit dem Dengue-Virus infiziert waren oder für die diese Information nicht vorliegt*

Personen, die zuvor noch nicht mit Dengue-Virus infiziert wurden oder für die diese Information unbekannt ist, sollten nicht geimpft werden, da in Langzeitnachbeobachtungen von klinischen Studien festgestellt wurde, dass bei diesen Personen ein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Denguefieber und klinisch schwerwiegende Formen der Erkrankung (hauptsächlich hämorrhagisches Denguefieber vom Schweregrad 1 oder 2) bestand (siehe Abschnitt 4.8).

Falls keine Dokumentation einer vorherigen Dengue-Virus Infektion vorliegt, muss eine vorherige Infektion mittels serologischer Testung 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.

### *Reisende*

Es liegen keine Daten zur Sicherheit, Immunogenität oder Wirksamkeit zur Impfung von Personen, die in nicht-endemischen Gebieten leben und in Endemiegebiete reisen, vor. Aufgrund dessen wird eine Impfung dieser Personen nicht empfohlen.

### *Ausbrüche*

Dengvaxia sollte nicht im Zusammenhang mit einem Dengue-Ausbruch in nicht-endemischen Gebieten verwendet werden.

### *Andere*

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

Vor der Impfung ist die individuelle Anamnese zu prüfen (insbesondere frühere Impfungen und mögliche Nebenwirkungen, die nach einer Impfung aufgetreten sind).

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

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

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

Dengvaxia darf unter keinen Umständen als intravasale Injektion verabreicht werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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).

Da keine Daten für die zeitgleiche Anwendung von Dengvaxia mit anderen Impfstoffen in der Patientengruppe ab 9 Jahren vorliegen, wird nicht empfohlen, Dengvaxia zusammen mit anderen Impfstoffen anzuwenden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### 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).
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen nach jeder Dosis mindestens einen Monat lang eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

## 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**

#### a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Personen zwischen 9 und 45 Jahren waren die am häufigsten gemeldeten Reaktionen, unabhängig vom Dengue-Serostatus vor der Impfung, Kopfschmerzen (54 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (49 %), Unwohlsein (44 %), Myalgie (43 %), Asthenie (34 %) und Fieber (16 %).

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 üblicherweise leicht bis mittelschwer ausgeprägt und 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.

In sehr seltenen Fällen wurde über allergische einschließlich anaphylaktischer Reaktionen berichtet.

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

#### b. 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: ( $< 1/10.000$ )

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien innerhalb von 28 Tagen nach einer Injektion bei 9- bis 45-jährigen Personen und in einer Untergruppe von 1.306 Erwachsenen und 3.067 Kindern zur Untersuchung der Reaktogenität erfasst wurden, sowie bei der kommerziellen Anwendung beobachtete Nebenwirkungen sind für Kinder und Jugendliche von 9 bis 17 Jahren in **Tabelle 1** und für Erwachsene zwischen 18 und 45 Jahren in **Tabelle 2** dargestellt.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und während der kommerziellen Anwendung gemeldete Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen (9 bis 17 Jahre)**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Selten	Infektion der oberen Atemwege
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Sehr selten	Allergische einschließlich anaphylaktischer Reaktionen*
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Selten	Schwindel
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Selten	Oropharyngeale Schmerzen Husten Rhinorrhoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Selten	Übelkeit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Gelegentlich	Urtikaria
	Selten	Hautausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Sehr häufig	Myalgie
	Selten	Nackenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle Unwohlsein Asthenie Fieber
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem, Schwellung)
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle (Hämatom, Pruritus) Induration an der Injektionsstelle

\* Nebenwirkungsmeldungen aus Spontanberichten.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und während der kommerziellen Anwendung gemeldete Nebenwirkungen bei Erwachsenen (18 bis 45 Jahre)**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Gelegentlich	Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Gelegentlich	Lymphadenopathie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Sehr selten	Allergische einschließlich anaphylaktischer Reaktionen*
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindel
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Gelegentlich	Oropharyngeale Schmerzen Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Gelegentlich	Übelkeit Mundtrockenheit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Gelegentlich	Hautausschlag Generalisierter Hautausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Sehr häufig	Myalgie
	Gelegentlich	Nackenschmerzen Arthralgie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle Unwohlsein Asthenie
	Häufig	Fieber Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem, Hämatom, Schwellung, Pruritus)
	Gelegentlich	Induration an der Injektionsstelle Wärmegefühl an der Injektionsstelle Schüttelfrost Ermüdung

\* Nebenwirkungsmeldungen aus Spontanberichten.

c. 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. Während eines Zeitraums von 5 Jahren war bei Probanden zwischen 9 und 16 Jahren, die noch keine Dengue-Infektion hatten, das Risiko für schweres Denguefieber nach der Impfung mit Dengvaxia um das 2,43fache (95 % KI: 0,47; 12,56) erhöht im Vergleich zu nicht-geimpften Probanden in der gleichen Altersgruppe. Bei Personen ab 9 Jahren könnten während einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit nach der Impfung schätzungsweise fünf zusätzliche Fälle einer Hospitalisierung aufgrund von Denguefieber oder zwei zusätzliche schwerwiegende Denguefieber-Fälle pro 1.000 geimpften Personen ohne frühere Dengue-Infektion auftreten. 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. Bei diesen Personen schätzt man, dass während der 5-jährigen Nachbeobachtungszeit ab der ersten Injektion 15 hospitalisierte Fälle von Denguefieber oder 4 schwerwiegende Denguefieber-Fälle pro 1.000 Geimpfte mit früherer Dengue-Infektion verhindert werden könnten.

Die oben beschriebenen Einschätzungen für einen 5-Jahres Zeitraum wurden aus pivotalen klinischen Studien in Ländern mit bestimmter Dengue Seroprävalenz und epidemiologischen Kontext gewonnen. Diese Zahlen sollten nicht auf andere Regionen mit abweichender Seroprävalenz und epidemiologischem Kontext extrapoliert werden.

#### d. Kinder und Jugendliche

##### *Daten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren*

Die Häufigkeit von Fieber war bei Kindern und Jugendlichen (sehr häufig) größer als bei Erwachsenen (häufig).

Über Urtikaria (gelegentlich) wurde nur bei Personen zwischen 9 und 17 Jahren berichtet (nicht bei Erwachsenen).

##### *Daten von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 9 Jahren, d. h. außerhalb der für die Anwendung vorgesehenen Altersgruppe*

Die Untergruppe zur Untersuchung der Reaktogenität bei Probanden unter 9 Jahren umfasste 2.960 Personen: 1.287 Kinder unter 2 Jahren, 905 Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren sowie 768 Kinder zwischen 6 und 8 Jahren.

Bei Studienteilnehmern von 2 bis 8 Jahren wurden im Vergleich zu Probanden ab 9 Jahren häufiger Erytheme und Schwellungen an der Injektionsstelle gemeldet (Häufigkeit: sehr häufig), und es wurden weitere Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit: gelegentlich): Blutung an der Injektionsstelle, verminderter Appetit und Erbrechen.

Bei 2- bis 8-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.

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: J07BX/ **Noch nicht zugewiesen**



## 1. 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 (siehe nachfolgende detaillierte Daten im Unterabschnitt 3 zur Immunogenität).

## 2. 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).

Die Kontrollgruppe in den Dengue-Studien waren Personen, die mindestens eine Injektion Placebo oder Vergleichsimpfstoff erhalten haben.

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. Die Wirksamkeit bei Personen von 9 bis 11 Jahren wurde in 1.554 Personen untersucht (1.032 in der Impfstoffgruppe und 522 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. Die Wirksamkeit bei Personen ab 9 Jahren wurde in 17.230 Personen untersucht, die Dengvaxia erhalten hatten (3.316 Personen in CYD14 und 13.914 in CYD15) und 8.596 Personen, welche Placebo erhalten hatten (1.656 in CYD14 und 6.940 in CYD15).

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 an, bis jeder Proband mindestens 13 Monate nach der dritten Injektion nachverfolgt wurde. Diese Phase schließt somit den primären Endpunkt des Beobachtungszeitraums von 28 Tagen nach der dritten Injektion bis zum Ende der aktiven Phase ein.

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, mit 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 2.930 Probanden zwischen 9 und 16 Jahren, die in dieser Teilgruppe (ca. 80 %) zu Studienbeginn Dengue-seropositiv waren, erhielten 1.974 Probanden den Impfstoff (901 Probanden in CYD14 und 1.073 in CYD15) und 956 Probanden erhielten Placebo (444 in CYD14 und 512 in CYD15) (siehe auch Unterabschnitt 3).

### 2.1. *Klinische Wirksamkeitsdaten für Probanden von 9 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 12-monatigen Zeitraums ab 28 Tage nach der dritten

Injektion auftraten) sind für Probanden von 9 bis 16 Jahren (beliebiger Ausgangs-Serostatus) 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 12-monatigen Zeitraums ab 28 Tage nach der dritten Injektion bei Probanden von 9 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
<b>Fälle / Personen -Jahre</b>	34/3199	55/1585	185/12458	236/6157	6/1033	10/514	219/15.657	291/7742	225/16690	301/8256
<b>VE % (95 % KI)</b>	69,4 (52,2; 80,6)		61,3 (52,8; 68,2)		70,1 (9,3; 91,1)		62,8 (55,7; 68,8)		63,0 (56,1; 68,9)	

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 fiebrige Erkrankung zwischen CYD14/15 und CYD23 sind die gepoolten Ergebnisse der Studien CYD14, 15 und 23 mit Vorsicht zu interpretieren.

Bei Probanden zwischen 9 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 3**).

Die Daten zur Wirksamkeit des Impfstoffs (VE) gegen symptomatisches VCD, schwerwiegende und hospitalisierte VCD während des 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Injektion (sekundäre Studienziele) bei Probanden im Alter von 9 bis 16 Jahren mit beliebigen Ausgangs-Serostatus sind in **Tabelle 4** für die Studien CYD14, CYD15 und CYD23 dargestellt. Für schwerwiegende VCD-Fälle wurden zwei Arten von Endpunkten berücksichtigt: klinisch schwerwiegende VCD-Fälle und VCD-Fälle, welche die WHO-Kriterien von 1997 für hämorrhagisches Dengue-Fieber (DHF) erfüllen. Die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde für diese Endpunkte in den Studien CYD14 und CYD15 nachgewiesen (siehe **Tabelle 4**).

Die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen symptomatische VCD ist moderat für die Serotypen 1 und 2 und höher für die Serotypen 3 und 4 (siehe **Tabelle 4**).

**Tabelle 4: VE gegen symptomatisches, eine Hospitalisierung erforderndes oder schwerwiegendes VCD über den 25-monatigen Zeitraum nach der ersten Injektion bei Probanden im Alter von 9 bis 16 Jahren**

	<b>CYD14</b> VE % (95% KI)* n = 4.972	<b>CYD15</b> VE % (95% KI)* n = 20.854	<b>Gepoolt</b> CYD14+CYD15 VE % (95% KI)* n = 25.826	<b>CYD23</b> VE % (95% KI)* n = 1.554	<b>Gepoolt***</b> CYD14+CYD15+CYD23 VE % (95% KI)* n = 27.380
<b>Symptomatisches VCD</b>					
<b>Beliebiger Serotyp</b>	67,8 (57,7; 75,6)	64,7 (58,7; 69,8)	65,6 (60,7; 69,9)	43,3 (-18,9; 72,7)	64,9 (60,0; 69,2)
<b>Serotyp 1</b>	65,7 (46,6; 78,2)	54,8 (40,2; 65,9)	58,4 (47,7; 66,9)	78,4 (5,4; 96,4)	59,2 (48,9; 67,4)
<b>Serotyp 2</b>	36,8 (-10,1; 63,3)	50,2 (31,8; 63,6)	47,1 (31,3; 59,2)	5,9 (-178,6; 65,1)	44,6 (28,9; 56,9)
<b>Serotyp 3</b>	69,5 (31,9; 87,0)	74,2 (63,9; 81,7)	73,6 (64,4; 80,4)	-1,2 (-5.870,2; 94,7)	73,0 (63,7; 79,9)
<b>Serotyp 4</b>	87,9 (75,5; 94,6)	80,9 (70,9; 87,7)	83,2 (76,2; 88,2)	100,0 (-1.873,3; 100,0)	83,3 (76,4; 88,2)
<b>Hospitalisierung erforderndes VCD<sup>†</sup></b>					
	81,6 (60,7; 92,0)	80,3 (64,7; 89,5)	80,8 (70,1; 87,7)	72,5 (19,0; 91,7)	79,7 (69,6; 86,5)
<b>Klinisch schwerwiegende VCD-Fälle<sup>†</sup></b>					
	90,9 (58,4; 99,0)	95,5 (68,8; 99,9)	93,2 (77,3; 98,0)	49,4 (-3.870,3; 99,4)	91,3 (74,9; 97,0)
<b>DHF, das eines der WHO-Kriterien erfüllt</b>					
	90,9 (58,4; 99,0)	95,0 (64,9; 99,9)	92,9 (76,1; 97,9)	100,0 (-1.871,5; 100,0)	93,2 (77,3; 98,0)

n: Anzahl der Teilnehmer pro Studie.

KI: Konfidenzintervall.

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

† Die Wirksamkeit bei hospitalisierten und schwerwiegenden VCD-Fällen war kein primäres Studienziel und es wurden vorab keine Grenzwerte zur Definition von statistischer Signifikanz festgelegt.

## 2.2. Klinische Wirksamkeitsdaten für Personen von 9 bis 16 Jahren in Endemiegebieten, Dengue-seropositiv zum Ausgangszeitpunkt

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffs (VE) gemäß dem primären Endpunkt (symptomatische VCD-Fälle, die während des 12-monatigen Zeitraums ab 28 Tage nach der dritten Injektion auftraten) sind für Probanden von 9 bis 16 Jahren (seropositiv zum Ausgangszeitpunkt) aus den Studien CYD14, CYD15 und CYD23 in **Tabelle 5** dargestellt.

**Tabelle 5: VE gegen symptomatische, VCD-Fälle von Denguefieber, bedingt durch einen der 4 Serotypen während des 12-monatigen Zeitraums ab 28 Tage nach der dritten Injektion bei Dengue seropositiven Probanden von 9 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
<b>Fälle / Personen- Jahre</b>	4/471	9/241	7/1002	17/472	0/55	0/19	11/1473	26/713	11/1528	26/732
<b>VE % (95%KI)</b>	77,2 (18,3; 94,9)		80,6 (50,7; 93,2)		n.b.		79,4 (58,4; 89,8)		79,4 (58,4; 89,8)	

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 fiebrige Erkrankung zwischen CYD14/15 und CYD23 sind die gepoolten Ergebnisse der Studien CYD14, 15 und 23 mit Vorsicht zu interpretieren.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffs (VE) gegen symptomatische VCD innerhalb von 25 Monaten nach der ersten Impfung werden bei Probanden zwischen 9 bis 16 Jahren (seropositiv zum Ausgangszeitpunkt) und für die gepoolte Immunogenitäts-Untergruppe aus den Studien CYD14+CYD15 +CYD23 auf 81,9 % (95 % KI: 67,2; 90,0) geschätzt.

Bei Personen zwischen 9 bis 16 Jahren, welche seropositiv zum Ausgangszeitpunkt waren (Immunogenitäts-Untergruppe), wurde ein klinisch schwerer VCD-Fall und ein WHO DHF VCD-Fall während einer Beobachtungszeit von 25 Monaten nach der ersten Injektion in der Kontrollgruppe in jeder einzelnen Studie (CYD14 und CYD15) berichtet; im Gegensatz dazu in keinem Fall in der Impfstoffgruppe. Vier hospitalisierte VCD-Fälle in CYD14 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 extrapolierte Impfstoff-Wirksamkeit (*1-Hazard Ratio*) von explorativen Analysen (gepoolt CYD14+CYD15+CYD23) während eines 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Injektion, wird auf 89,2 % (95 % KI: 78,5; 94,6) für hospitalisierte VCD geschätzt und auf 95,3 % (95 % KI: 68,9; 99,3) für schwere VCD.

### 2.3. 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 3.2).

### 2.4. Andere pädiatrische Daten von Wirksamkeitsstudien bei Personen von 2 bis 8 Jahre, d. h. außerhalb der Altersindikation

Die Wirksamkeit bei Personen zwischen 2 und 8 Jahren wurde in einer Phase-IIb-Studie in 2.443 Probanden (1.634 in Impfstoffgruppe und 809 in der Kontrollgruppe) und in einer pivotalen Phase-III-Studie (CYD14) in 5.300 Probanden (3.532 Probanden in der Impfstoffgruppe und 1.768 in der Kontrollgruppe) untersucht.

Die Impfstoff-Wirksamkeit (VE) gegen symptomatische VCD-Fälle, bedingt durch einen der 4 Serotypen, während des 12-monatigen Zeitraums ab 28 Tage nach der dritten Injektion beträgt 40,5 % (95 % KI: 22,7; 54,2)(gepoolt CYD14+CYD23). Impfstoff-Wirksamkeit gegen

symptomatische, schwere und hospitalisierte VCD, bedingt durch einen der 4 Serotypen, während eines Zeitraums von 25 Monaten nach der ersten Injektion (gepoolt CYD14+CYD23) war entsprechend 42,2 % (95 % KI: 30,6;51,8), 45,1 % (95 % KI: 29,3; 76,7), 47,6 % (95 % KI: 23,7;64,0).

### 2.5. Langzeitschutz

Während eines 5-Jahres Zeitraums nach der ersten Injektion wird bei Probanden 9 Jahre und älter mit früherer Dengue-Infektion die extrapolierte Wirksamkeit des Impfstoffs (*1-Hazard Ratio*) (erhalten durch explorative Analysen) auf 79 % (95 % KI: 69; 86) für hospitalisierte VCD und 84 % (95 % KI: 63; 93) für schwere VCD geschätzt.

### 3. Immunogenität

Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurden von insgesamt ca. 5.700 Probanden im Alter von 9 Monaten bis 60 Jahren, die mindestens eine Injektion des Impfstoffs erhalten hatten, Immunogenitätsdaten erfasst.

Von diesen 5.700 Studienteilnehmern erhielten insgesamt 3.104 Probanden im Alter von 9 bis 45 Jahren aus Endemiegebieten mindestens eine Injektion von Dengvaxia. Die meisten Studienteilnehmer waren 9 bis 17 Jahre alt (n = 2.810).

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 Wirksamkeitsstudien wurde ein Zusammenhang zwischen den geometrischen Mittelwerten der Titer (GMT) nach der dritten Injektion und der Krankheitswahrscheinlichkeit nachgewiesen. Höhere Titer nach der dritten Injektion gehen mit einem geringeren Risiko für Denguefieber und einer höheren Wirksamkeit des Impfstoffs einher, auch wenn ein absolutes Korrelat für den Impfschutz mit PRNT nicht ermittelt wurde.

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

- Dengue-Seropositivität, wenn der PRNT50-Titer  $\geq 10$  [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.

#### 3.1. Immunogenitätsdaten für Personen von 9 bis 17 Jahren in Endemiegebieten

Die GMT nach der 3. Dosis bei Probanden zwischen 9 und 16 Jahren aus den Studien CYD14 und CYD15 sind in **Tabelle 6** dargestellt.

**Tabelle 6: 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.

### 3.2. 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 GMT nach der 3. Dosis bei Probanden zwischen 18 und 45 Jahren sind in **Tabelle 7** dargestellt.

**Tabelle 7: 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 (613; 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.

### 3.3. Langzeitpersistenz von Antikörpern

Ein Jahr nach der dritten Injektion wurde ein Rückgang der GMT gegen alle 4 Serotypen festgestellt. In den nächsten 2 bis 4 Jahren kam es dann zu einer Stabilisierung der GMT, die weiter über den GMT vor der Impfung lagen. Die GMT-Werte hängen vom Alter und dem Dengue-Serostatus zu Studienbeginn ab.

## **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. In einer Studie zur Verbreitung und Ausscheidung wurde nachgewiesen, dass Dengvaxia-RNA nicht ausgeschieden wird, daher besteht kein Risiko einer Verteilung an die Umwelt oder der Weitergabe durch Geimpfte. 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 (E420)  
Trometamol  
Harnstoff

#### 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.

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.
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 Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, 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: {TT. Monat JJJJ}

**10 STAND DER INFORMATION**

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 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 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/Dosis\*\*  
Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 2 (lebend, attenuiert)\* ..... 4,5 - 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/Dosis\*\*  
Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 3 (lebend, attenuiert)\* ..... 4,5 - 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/Dosis\*\*  
Chimäres Gelbfieber-Dengue-Virus Serotyp 4 (lebend, attenuiert)\* ..... 4,5 - 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/Dosis\*\*

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

\*\* CCID<sub>50</sub>: Zellkultur-infektiöse Dosis 50 %.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3 DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Vor der Rekonstitution ist der Impfstoff ein weißes, homogenes, gefriergetrocknetes Pulver mit eventueller Retraktion am Boden (ringförmiger Kuchen möglich).

Das Lösungsmittel ist eine klare, 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 9 und 45 Jahren mit dokumentierter, vorheriger Dengue-Virus Infektion, die in Endemiegebieten leben (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 9 bis 45 Jahren*

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

*Jüngere Kinder*

Dengvaxia darf nicht bei Kindern unter 9 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Impfungen zwischen 2 und 8 Jahren ohne vorherige Dengue-Infektion ergaben Langzeitstudien zur Nachverfolgung der Impfstoff-Sicherheit ein erhöhtes Risiko für eine Dengue-Erkrankung, welche eine Hospitalisierung erforderte, einschließlich klinisch schwerwiegenden Formen von Denguefieber. Verfügbare Daten sind nicht ausreichend um die Sicherheit und Wirksamkeit in Personen zu bestätigen, die zuvor mit Dengue-Virus infiziert waren und jünger als 9 Jahre sind.

#### Art der Anwendung

Eine frühere Dengue-Infektion muss vor der Impfung mittels labortechnisch bestätigter Dengue-Anamnese oder durch serologische Testung untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Immunisierung sollte nur als subkutane (s.c.) 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**

#### 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.

#### Besondere Patientengruppen

*Personen, die noch nicht mit dem Dengue-Virus infiziert waren oder für die diese Information nicht vorliegt*

Personen, die zuvor noch nicht mit Dengue-Virus infiziert wurden oder für die diese Information unbekannt ist, sollten nicht geimpft werden, da in Langzeitnachbeobachtungen von klinischen Studien festgestellt wurde, dass bei diesen Personen ein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Denguefieber und klinisch schwerwiegende Formen der Erkrankung (hauptsächlich hämorrhagisches Denguefieber vom Schweregrad 1 oder 2) bestand (siehe Abschnitt 4.8).

Falls keine Dokumentation einer vorherigen Dengue-Virus Infektion vorliegt, muss eine vorherige Infektion mittels serologischer Testung 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.

### *Reisende*

Es liegen keine Daten zur Sicherheit, Immunogenität oder Wirksamkeit zur Impfung von Personen, die in nicht-endemischen Gebieten leben und in Endemiegebiete reisen, vor. Aufgrund dessen wird eine Impfung dieser Personen nicht empfohlen.

### *Ausbrüche*

Dengvaxia sollte nicht im Zusammenhang mit einem Dengue-Ausbruch in nicht-endemischen Gebieten verwendet werden.

### *Andere*

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

Vor der Impfung ist die individuelle Anamnese zu prüfen (insbesondere frühere Impfungen und mögliche Nebenwirkungen, die nach einer Impfung aufgetreten sind).

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

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

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

Dengvaxia darf unter keinen Umständen als intravasale Injektion verabreicht werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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).

Da keine Daten für die zeitgleiche Anwendung von Dengvaxia mit anderen Impfstoffen in der Patientengruppe ab 9 Jahren vorliegen, wird nicht empfohlen, Dengvaxia zusammen mit anderen Impfstoffen anzuwenden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### 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).
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen nach jeder Dosis mindestens einen Monat lang eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

## 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**

#### a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Personen zwischen 9 und 45 Jahren waren die am häufigsten gemeldeten Reaktionen, unabhängig vom Dengue-Serostatus vor der Impfung, Kopfschmerzen (54 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (49 %), Unwohlsein (44 %), Myalgie (43 %), Asthenie (34 %) und Fieber (16 %).

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 üblicherweise leicht bis mittelschwer ausgeprägt und 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.

In sehr seltenen Fällen wurde über allergische einschließlich anaphylaktischer Reaktionen berichtet.

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

#### b. 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: ( $< 1/10.000$ )

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien innerhalb von 28 Tagen nach einer Injektion bei 9- bis 45-jährigen Personen und in einer Untergruppe von 1.306 Erwachsenen und 3.067 Kindern zur Untersuchung der Reaktogenität erfasst wurden, sowie bei der kommerziellen Anwendung beobachtete Nebenwirkungen sind für Kinder und Jugendliche von 9 bis 17 Jahren in **Tabelle 1** und für Erwachsene zwischen 18 und 45 Jahren in **Tabelle 2** dargestellt.

**Tabelle 8: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und während der kommerziellen Anwendung gemeldete Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen (9 bis 17 Jahre)**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Selten	Infektion der oberen Atemwege
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Sehr selten	Allergische einschließlich anaphylaktischer Reaktionen*
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Selten	Schwindel
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Selten	Oropharyngeale Schmerzen Husten Rhinorrhoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Selten	Übelkeit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Gelegentlich	Urtikaria
	Selten	Hautausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Sehr häufig	Myalgie
	Selten	Nackenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle Unwohlsein Asthenie Fieber
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem, Schwellung)
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle (Hämatom, Pruritus) Induration an der Injektionsstelle

\* Nebenwirkungsmeldungen aus Spontanberichten.

**Tabelle 9: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und während der kommerziellen Anwendung gemeldete Nebenwirkungen bei Erwachsenen (18 bis 45 Jahre)**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Gelegentlich	Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Gelegentlich	Lymphadenopathie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Sehr selten	Allergische einschließlich anaphylaktischer Reaktionen*
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindel
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Gelegentlich	Oropharyngeale Schmerzen Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Gelegentlich	Übelkeit Mundtrockenheit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Gelegentlich	Hautausschlag Generalisierter Hautausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Sehr häufig	Myalgie
	Gelegentlich	Nackenschmerzen Arthralgie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle Unwohlsein Asthenie
	Häufig	Fieber Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem, Hämatom, Schwellung, Pruritus)
	Gelegentlich	Induration an der Injektionsstelle Wärmegefühl an der Injektionsstelle Schüttelfrost Ermüdung

\* Nebenwirkungsmeldungen aus Spontanberichten.

c. 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. Während eines Zeitraums von 5 Jahren war bei Probanden zwischen 9 und 16 Jahren, die noch keine Dengue-Infektion hatten, das Risiko für schweres Denguefieber nach der Impfung mit Dengvaxia um das 2,43fache (95 % KI: 0,47; 12,56) erhöht im Vergleich zu nicht-geimpften Probanden in der gleichen Altersgruppe. Bei Personen ab 9 Jahren könnten während einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit nach der Impfung schätzungsweise fünf zusätzliche Fälle einer Hospitalisierung aufgrund von Denguefieber oder zwei zusätzliche schwerwiegende Denguefieber-Fälle pro 1.000 geimpften Personen ohne frühere Dengue-Infektion auftreten. 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. Bei diesen Personen schätzt man, dass während der 5-jährigen Nachbeobachtungszeit ab der ersten Injektion 15 hospitalisierte Fälle von Denguefieber oder 4 schwerwiegende Denguefieber-Fälle pro 1.000 Geimpfte mit früherer Dengue-Infektion verhindert werden könnten.

Die oben beschriebenen Einschätzungen für einen 5-Jahres Zeitraum wurden aus pivotalen klinischen Studien in Ländern mit bestimmter Dengue Seroprävalenz und epidemiologischen Kontext gewonnen. Diese Zahlen sollten nicht auf andere Regionen mit abweichender Seroprävalenz und epidemiologischem Kontext extrapoliert werden.

#### d. Kinder und Jugendliche

##### *Daten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren*

Die Häufigkeit von Fieber war bei Kindern und Jugendlichen (sehr häufig) größer als bei Erwachsenen (häufig).

Über Urtikaria (gelegentlich) wurde nur bei Personen zwischen 9 und 17 Jahren berichtet (nicht bei Erwachsenen).

##### *Daten von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 9 Jahren, d. h. außerhalb der für die Anwendung vorgesehenen Altersgruppe*

Die Untergruppe zur Untersuchung der Reaktogenität bei Probanden unter 9 Jahren umfasste 2.960 Personen: 1.287 Kinder unter 2 Jahren, 905 Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren sowie 768 Kinder zwischen 6 und 8 Jahren.

Bei Studienteilnehmern von 2 bis 8 Jahren wurden im Vergleich zu Probanden ab 9 Jahren häufiger Erytheme und Schwellungen an der Injektionsstelle gemeldet (Häufigkeit: sehr häufig), und es wurden weitere Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit: gelegentlich): Blutung an der Injektionsstelle, verminderter Appetit und Erbrechen.

Bei 2- bis 8-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.

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: J07BX/ **Noch nicht zugewiesen**



## 1. 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 (siehe nachfolgende detaillierte Daten im Unterabschnitt 3 zur Immunogenität).

## 2. 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).

Die Kontrollgruppe in den Dengue-Studien waren Personen, die mindestens eine Injektion Placebo oder Vergleichsimpfstoff erhalten haben.

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. Die Wirksamkeit bei Personen von 9 bis 11 Jahren wurde in 1.554 Personen untersucht (1.032 in der Impfstoffgruppe und 522 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. Die Wirksamkeit bei Personen ab 9 Jahren wurde in 17.230 Personen untersucht, die Dengvaxia erhalten hatten (3.316 Personen in CYD14 und 13.914 in CYD15) und 8.596 Personen, welche Placebo erhalten hatten (1.656 in CYD14 und 6.940 in CYD15).

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 an, bis jeder Proband mindestens 13 Monate nach der dritten Injektion nachverfolgt wurde. Diese Phase schließt somit den primären Endpunkt des Beobachtungszeitraums von 28 Tagen nach der dritten Injektion bis zum Ende der aktiven Phase ein.

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, mit 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 2.930 Probanden zwischen 9 und 16 Jahren, die in dieser Teilgruppe (ca. 80 %) zu Studienbeginn Dengueseropositiv waren, erhielten 1.974 Probanden den Impfstoff (901 Probanden in CYD14 und 1.073 in CYD15) und 956 Probanden erhielten Placebo (444 in CYD14 und 512 in CYD15) (siehe auch Unterabschnitt 3).

### 2.1. *Klinische Wirksamkeitsdaten für Probanden von 9 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 12-monatigen Zeitraums ab 28 Tage nach der dritten Injektion auftraten) sind für Probanden von 9 bis 16 Jahren (beliebiger Ausgangs-Serostatus) aus den Studien CYD14, CYD15 und CYD23 in **Tabelle 3** dargestellt.

**Tabelle 10: VE gegen symptomatische, VCD-Fälle von Denguefieber, bedingt durch einen der 4 Serotypen, während des 12-monatigen Zeitraums ab 28 Tage nach der dritten Injektion bei Probanden von 9 bis 16 Jahren, beliebiger Ausgangs-Serostatus.**

	CYD14		CYD15		CYD23		gepoolt CYD14+CYD15		gepoolt* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Impfstoff gruppe	Kontrollgru ppe	Impfstoff gruppe	Kontrollgr uppe	Impfstoff gruppe	Kontrollgr uppe	Impfstoff gruppe	Kontrollgr uppe	Impfstoff gruppe	Kontrollgr uppe
<b>Fälle / Personen -Jahre</b>	34/3199	55/1585	185/ 12458	236/6157	6/1033	10/514	219/15.6 57	291/ 7742	225/1669 0	301/8256
<b>VE % (95 % KI)</b>	69,4 (52,2; 80,6)		61,3 (52,8; 68,2)		70,1 (9,3; 91,1)		62,8 (55,7; 68,8)		63,0 (56,1; 68,9)	

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 fiebrige Erkrankung zwischen CYD14/15 und CYD23 sind die gepoolten Ergebnisse der Studien CYD14, 15 und 23 mit Vorsicht zu interpretieren.

Bei Probanden zwischen 9 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 3**).

Die Daten zur Wirksamkeit des Impfstoffs (VE) gegen symptomatisches VCD, schwerwiegende und hospitalisierte VCD während des 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Injektion (sekundäre Studienziele) bei Probanden im Alter von 9 bis 16 Jahren mit beliebigen Ausgangs-Serostatus sind in **Tabelle 4** für die Studien CYD14, CYD15 und CYD23 dargestellt. Für schwerwiegende VCD-Fälle wurden zwei Arten von Endpunkten berücksichtigt: klinisch schwerwiegende VCD-Fälle und VCD-Fälle, welche die WHO-Kriterien von 1997 für hämorrhagisches Dengue-Fieber (DHF) erfüllen. Die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde für diese Endpunkte in den Studien CYD14 und CYD15 nachgewiesen (siehe **Tabelle 4**).

Die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen symptomatische VCD ist moderat für die Serotypen 1 und 2 und höher für die Serotypen 3 und 4 (siehe **Tabelle 4**).

**Tabelle 11: VE gegen symptomatisches, eine Hospitalisierung erforderndes oder schwerwiegendes VCD über den 25-monatigen Zeitraum nach der ersten Injektion bei Probanden im Alter von 9 bis 16 Jahren**

	<b>CYD14</b> VE % (95% KI)* n = 4.972	<b>CYD15</b> VE % (95% KI)* n = 20.854	<b>Gepoolt</b> CYD14+CYD15 VE % (95% KI)* n = 25.826	<b>CYD23</b> VE % (95% KI)* n = 1.554	<b>Gepoolt***</b> CYD14+CYD15+CYD23 VE % (95% KI)* n = 27.380
<b>Symptomatisches VCD</b>					
<b>Beliebiger Serotyp</b>	67,8 (57,7; 75,6)	64,7 (58,7; 69,8)	65,6 (60,7; 69,9)	43,3 (-18,9; 72,7)	64,9 (60,0; 69,2)
<b>Serotyp 1</b>	65,7 (46,6; 78,2)	54,8 (40,2; 65,9)	58,4 (47,7; 66,9)	78,4 (5,4; 96,4)	59,2 (48,9; 67,4)
<b>Serotyp 2</b>	36,8 (-10,1; 63,3)	50,2 (31,8; 63,6)	47,1 (31,3; 59,2)	5,9 (-178,6; 65,1)	44,6 (28,9; 56,9)
<b>Serotyp 3</b>	69,5 (31,9; 87,0)	74,2 (63,9; 81,7)	73,6 (64,4; 80,4)	-1,2 (-5.870,2; 94,7)	73,0 (63,7; 79,9)
<b>Serotyp 4</b>	87,9 (75,5; 94,6)	80,9 (70,9; 87,7)	83,2 (76,2; 88,2)	100,0 (-1.873,3; 100,0)	83,3 (76,4; 88,2)
<b>Hospitalisierung erforderndes VCD<sup>†</sup></b>					
	81,6 (60,7; 92,0)	80,3 (64,7; 89,5)	80,8 (70,1; 87,7)	72,5 (19,0; 91,7)	79,7 (69,6; 86,5)
<b>Klinisch schwerwiegende VCD-Fälle<sup>†</sup></b>					
	90,9 (58,4; 99,0)	95,5 (68,8; 99,9)	93,2 (77,3; 98,0)	49,4 (-3.870,3; 99,4)	91,3 (74,9; 97,0)
<b>DHF, das eines der WHO-Kriterien erfüllt</b>					
	90,9 (58,4; 99,0)	95,0 (64,9; 99,9)	92,9 (76,1; 97,9)	100,0 (-1.871,5; 100,0)	93,2 (77,3; 98,0)

n: Anzahl der Teilnehmer pro Studie.

KI: Konfidenzintervall.

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

† Die Wirksamkeit bei hospitalisierten und schwerwiegenden VCD-Fällen war kein primäres Studienziel und es wurden vorab keine Grenzwerte zur Definition von statistischer Signifikanz festgelegt.

## 2.2. Klinische Wirksamkeitsdaten für Personen von 9 bis 16 Jahren in Endemiegebieten, Dengue-seropositiv zum Ausgangszeitpunkt

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffs (VE) gemäß dem primären Endpunkt (symptomatische VCD-Fälle, die während des 12-monatigen Zeitraums ab 28 Tage nach der dritten Injektion auftraten) sind für Probanden von 9 bis 16 Jahren (seropositiv zum Ausgangszeitpunkt) aus den Studien CYD14, CYD15 und CYD23 in **Tabelle 5** dargestellt.

**Tabelle 12: VE gegen symptomatische, VCD-Fälle von Denguefieber, bedingt durch einen der 4 Serotypen während des 12-monatigen Zeitraums ab 28 Tage nach der dritten Injektion bei Dengue seropositiven Probanden von 9 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
<b>Fälle / Personen- Jahre</b>	4/471	9/241	7/1002	17/472	0/55	0/19	11/1473	26/713	11/1528	26/732
<b>VE % (95%KI)</b>	77,2 (18,3; 94,9)		80,6 (50,7; 93,2)		n.b.		79,4 (58,4; 89,8)		79,4 (58,4; 89,8)	

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 fiebrige Erkrankung zwischen CYD14/15 und CYD23 sind die gepoolten Ergebnisse der Studien CYD14, 15 und 23 mit Vorsicht zu interpretieren.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffs (VE) gegen symptomatische VCD innerhalb von 25 Monaten nach der ersten Impfung werden bei Probanden zwischen 9 bis 16 Jahren (seropositiv zum Ausgangszeitpunkt) und für die gepoolte Immunogenitäts-Untergruppe aus den Studien CYD14+CYD15 +CYD23 auf 81,9 % (95 % KI: 67,2; 90,0) geschätzt.

Bei Personen zwischen 9 bis 16 Jahren, welche seropositiv zum Ausgangszeitpunkt waren (Immunogenitäts-Untergruppe), wurde ein klinisch schwerer VCD-Fall und ein WHO DHF VCD-Fall während einer Beobachtungszeit von 25 Monaten nach der ersten Injektion in der Kontrollgruppe in jeder einzelnen Studie (CYD14 und CYD15) berichtet; im Gegensatz dazu in keinem Fall in der Impfstoffgruppe. Vier hospitalisierte VCD-Fälle in CYD14 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 extrapolierte Impfstoff-Wirksamkeit (*1-Hazard Ratio*) von explorativen Analysen (gepoolt CYD14+CYD15+CYD23) während eines 25-monatigen Zeitraums nach der ersten Injektion, wird auf 89,2 % (95 % KI: 78,5; 94,6) für hospitalisierte VCD geschätzt und auf 95,3 % (95 % KI: 68,9; 99,3) für schwere VCD.

### 2.3. 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 3.2).

### 2.4. Andere pädiatrische Daten von Wirksamkeitsstudien bei Personen von 2 bis 8 Jahre, d. h. außerhalb der Altersindikation

Die Wirksamkeit bei Personen zwischen 2 und 8 Jahren wurde in einer Phase-IIb-Studie in 2.443 Probanden (1.634 in Impfstoffgruppe und 809 in der Kontrollgruppe) und in einer pivotalen Phase-III-Studie (CYD14) in 5.300 Probanden (3.532 Probanden in der Impfstoffgruppe und 1.768 in der Kontrollgruppe) untersucht.

Die Impfstoff-Wirksamkeit (VE) gegen symptomatische VCD-Fälle, bedingt durch einen der 4 Serotypen, während des 12-monatigen Zeitraums ab 28 Tage nach der dritten Injektion beträgt 40,5 % (95 % KI: 22,7; 54,2)(gepoolt CYD14+CYD23). Impfstoff-Wirksamkeit gegen

symptomatische, schwere und hospitalisierte VCD, bedingt durch einen der 4 Serotypen, während eines Zeitraums von 25 Monaten nach der ersten Injektion (gepoolt CYD14+CYD23) war entsprechend 42,2 % (95 % KI: 30,6;51,8), 45,1 % (95 % KI: 29,3; 76,7), 47,6 % (95 % KI: 23,7;64,0).

### 2.5. *Langzeitschutz*

Während eines 5-Jahres Zeitraums nach der ersten Injektion wird bei Probanden 9 Jahre und älter mit früherer Dengue-Infektion die extrapolierte Wirksamkeit des Impfstoffs (*1-Hazard Ratio*) (erhalten durch explorative Analysen) auf 79 % (95 % KI: 69; 86) für hospitalisierte VCD und 84 % (95 % KI: 63; 93) für schwere VCD geschätzt.

### 3. Immunogenität

Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurden von insgesamt ca. 5.700 Probanden im Alter von 9 Monaten bis 60 Jahren, die mindestens eine Injektion des Impfstoffs erhalten hatten, Immunogenitätsdaten erfasst.

Von diesen 5.700 Studienteilnehmern erhielten insgesamt 3.104 Probanden im Alter von 9 bis 45 Jahren aus Endemiegebieten mindestens eine Injektion von Dengvaxia. Die meisten Studienteilnehmer waren 9 bis 17 Jahre alt (n = 2.810).

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 Wirksamkeitsstudien wurde ein Zusammenhang zwischen den geometrischen Mittelwerten der Titer (GMT) nach der dritten Injektion und der Krankheitswahrscheinlichkeit nachgewiesen. Höhere Titer nach der dritten Injektion gehen mit einem geringeren Risiko für Denguefieber und einer höheren Wirksamkeit des Impfstoffs einher, auch wenn ein absolutes Korrelat für den Impfschutz mit PRNT nicht ermittelt wurde.

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

- Dengue-Seropositivität, wenn der PRNT50-Titer  $\geq 10$  [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.

#### 3.1. Immunogenitätsdaten für Personen von 9 bis 17 Jahren in Endemiegebieten

Die GMT nach der 3. Dosis bei Probanden zwischen 9 und 16 Jahren aus den Studien CYD14 und CYD15 sind in **Tabelle 6** dargestellt.

**Tabelle 13: 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.

### 3.2. 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 GMT nach der 3. Dosis bei Probanden zwischen 18 und 45 Jahren sind in **Tabelle 7** dargestellt.

**Tabelle 14: 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 (613; 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.

### 3.3. Langzeitpersistenz von Antikörpern

Ein Jahr nach der dritten Injektion wurde ein Rückgang der GMT gegen alle 4 Serotypen festgestellt. In den nächsten 2 bis 4 Jahren kam es dann zu einer Stabilisierung der GMT, die weiter über den GMT vor der Impfung lagen. Die GMT-Werte hängen vom Alter und dem Dengue-Serostatus zu Studienbeginn ab.

## **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. In einer Studie zur Verbreitung und Ausscheidung wurde nachgewiesen, dass Dengvaxia-RNA nicht ausgeschieden wird, daher besteht kein Risiko einer Verteilung an die Umwelt oder der Weitergabe durch Geimpfte. 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 (E420)  
Trometamol  
Harnstoff

#### 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 Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, Frankreich

## **8 ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1338/005

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

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

## **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 DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN  
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/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 des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich  
ist (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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung 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 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> 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.

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.

Weitere Informationen zu Denguefieber und zur Impfung:

QR-Code einfügen + <http://qr.sanofi.com/dengvaxia>

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.



**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM.JJJJ}

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**Im Kühlschrank lagern.**

Nicht einfrieren. Vor Licht schützen.

Nach Rekonstitution sofort verwenden.

**10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, 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 {MM.JJJJ}

**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 {MM.JJJJ}

**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 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> 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.

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.

Weitere Informationen zu Denguefieber und zur Impfung:  
QR-Code einfügen + <http://qr.sanofi.com/dengvaxia>

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM.JJJJ}

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren. Vor Licht schützen.

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

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

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, 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 {MM.JJJJ}

**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 {MM.JJJJ}

**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)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**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 9 bis 45 Jahren) mit dokumentierter, vorheriger Dengue-Virus-Infektion verabreicht, die in Endemiegebieten leben. Endemiegebiete sind Regionen, in denen die Krankheit bei den dort lebenden Menschen ständig vorkommt und in denen Ausbrüche oder Epidemien aufgetreten sind. 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.
- wenn bei Ihnen bzw. Ihrem Kind nach vorheriger Anwendung von Dengvaxia eine allergische Reaktion aufgetreten ist. Anzeichen einer allergischen Reaktion können u. a. ein juckender Hautausschlag, Atemnot sowie eine Schwellung von Gesicht und Zunge sein.
- wenn Sie bzw. Ihr Kind ein schwaches Immunsystem (natürliche Abwehrkräfte des Körpers) haben. Dies kann aufgrund eines genetischen Defekts oder einer HIV-Infektion der Fall sein oder wenn Sie ein Arzneimittel anwenden, welches das Immunsystem beeinträchtigt (z. B. hoch dosierte Kortikosteroide oder eine Chemotherapie). Im letzteren Fall wird Ihr Arzt Dengvaxia frühestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung anwenden.
- wenn Sie bzw. Ihre Tochter schwanger sind oder stillen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

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

- noch nie zuvor mit dem Dengue-Virus infiziert waren oder wenn Sie nicht wissen, ob Sie bzw. Ihr Kind jemals mit dem Dengue-Virus infiziert waren.
  - Wenn Sie bzw. Ihr Kind vor der Impfung noch nicht mit dem Dengue-Virus infiziert waren, besteht möglicherweise eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass Sie bzw. Ihr Kind bei einem späteren Stich durch eine mit dem Dengue-Virus infizierte Mücke eine schwerwiegendere Form der Erkrankung bekommen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen könnte.
  - Wenn Sie nicht wissen, ob Sie oder ihr Kind jemals mit Dengue-Virus infiziert wurden, muss ein serologischer Test zur Kontrolle durchgeführt werden, bevor Dengvaxia entsprechend den offiziellen lokalen Impfeempfehlungen verabreicht wird.
- 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 in einem Gebiet leben, in dem Dengue-Erkrankungen normalerweise nicht vorkommen und wenn Sie vorhaben, in ein Gebiet zu reisen, in dem regelmäßig Dengue-Infektionen auftreten.

## **Ausbrüche**

Dengvaxia sollte nicht im Zusammenhang mit einem Dengue-Ausbruch (plötzliches Auftreten der Krankheit) in nicht-endemischen Gebieten verwendet werden.

## **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**

Kinder im Alter von unter 9 Jahren dürfen den Impfstoff nicht erhalten.

## **Anwendung von Dengvaxia zusammen mit anderen 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.

## **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.

### **3. Wie ist Dengvaxia anzuwenden?**

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.

Eine frühere Dengue-Infektion muss mittels labortechnisch bestätigter Dengue-Anamnese oder durch serologische Testung gemäß offizieller Empfehlung untersucht 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 Personen betreffen)

- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- allgemeines Unwohlsein (Malaise)
- Schwäche (Asthenie)
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Fieber

**Häufig:** (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

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

**Gelegentlich:** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

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

**Sehr selten:** (kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen)

- allergische Reaktionen

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Erwachsenen:**

**Gelegentlich:** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Schmerzen oder Schwellung von Nase oder Rachen (Nasopharyngitis)
- geschwollene Lymphknoten (Lymphadenopathie)
- Mundtrockenheit
- Hautausschlag am ganzen Körper (generalisierter Hautausschlag)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Wärmegefühl an der Injektionsstelle
- Schüttelfrost
- Ermüdung

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen (von 9 bis einschließlich 17 Jahren):**

**Gelegentlich:** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- juckender Hautausschlag (Urtikaria)

**Selten:** (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)

- laufende Nase (Rhinorrhoe)

### **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 „Verwendbar 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 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\* jedes Serotyps des chimären Gelbfieber-Dengue-Virus\*\* (1, 2, 3 und 4) (lebend, attenuiert).  
\* CCID<sub>50</sub>: 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 (E420), Trometamol, Harnstoff, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

### **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, 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 Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, 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.

<b>België/ Belgique /Belgien</b> Sanofi Belgium Tel.: +32 2 710.54.00	<b>Lietuva</b> Sanofi – Aventis Lietuva, UAB Tel.: +370 5 2755224
<b>България</b> Sanofi Bulgaria EOOD Тел.: +359 2 970 53 00	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Sanofi Belgium Tel.: +32 2 710.54.00
<b>Česká republika</b> Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	<b>Magyarország</b> sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
<b>Danmark</b> sanofi-aventis Denmark A/S Tel: +45 4516 7000	<b>Malta</b> Sanofi S.p.A. Tel: +39 02 39394983
<b>Deutschland</b> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	<b>Nederland</b> sanofi-aventis Netherlands B.V. Tel: +31 20 245 4000
<b>Eesti</b> Sanofi-Aventis Estonia OÜ Tel.: +372 627 3488	<b>Norge</b> Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
<b>Ελλάδα</b> Sanofi-aventis AEBE Τηλ.+30 210 900 16 00	<b>Österreich</b> Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.



<b>España</b> sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	<b>Polska</b> Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 05 00
<b>France</b> Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : + 33 1 57 63 67 97	<b>Portugal</b> Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
<b>Hrvatska</b> sanofi-aventis Croatia d.o.o Tel.: +385 1 6003 400	<b>România</b> Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
<b>Ireland</b> sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	<b>Slovenija</b> sanofi-aventis d.o.o. Tel.: +386 1 560 48 00
<b>Ísland</b> Vistor Tel : +354 535 7000	<b>Slovenská republika</b> sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o. divízia vakcín Sanofi Pasteur Tel.: +421 2 33 100 100
<b>Italia</b> Sanofi S.p.A. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	<b>Suomi/Finland</b> Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
<b>Κύπρος</b> sanofi-aventis Cyprus Ltd.Τηλ.: +357 – 871600	<b>Sverige</b> Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
<b>Latvija</b> Sanofi Aventis Latvia SIA Vakcīnu nodaļa Tel.: +371 67114978	<b>United Kingdom</b> Sanofi Tel: +44 845 372 7101

**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.

Für weitere Informationen zum Denguefieber und zur Impfung bitte QR-Code auf dem Umkarton mit einem Smartphone scannen. Die gleichen Informationen sind auch auf folgender Internetseite verfügbar: <http://qr.sanofi.com/dengvaxia>

---

### 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.
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)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**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 9 bis 45 Jahren) mit dokumentierter, vorheriger Dengue-Virus-Infektion verabreicht, die in Endemiegebieten leben. Endemiegebiete sind Regionen, in denen die Krankheit bei den dort lebenden Menschen ständig vorkommt und in denen Ausbrüche oder Epidemien aufgetreten sind. 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.
- wenn bei Ihnen bzw. Ihrem Kind nach vorheriger Anwendung von Dengvaxia eine allergische Reaktion aufgetreten ist. Anzeichen einer allergischen Reaktion können u. a. ein juckender Hautausschlag, Atemnot sowie eine Schwellung von Gesicht und Zunge sein.
- wenn Sie bzw. Ihr Kind ein schwaches Immunsystem (natürliche Abwehrkräfte des Körpers) haben. Dies kann aufgrund eines genetischen Defekts oder einer HIV-Infektion der Fall sein oder wenn Sie ein Arzneimittel anwenden, welches das Immunsystem beeinträchtigt (z. B. hoch dosierte Kortikosteroide oder eine Chemotherapie). Im letzteren Fall wird Ihr Arzt Dengvaxia frühestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung anwenden.
- wenn Sie bzw. Ihre Tochter schwanger sind oder stillen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

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

- noch nie zuvor mit dem Dengue-Virus infiziert waren oder wenn Sie nicht wissen, ob Sie bzw. Ihr Kind jemals mit dem Dengue-Virus infiziert waren.
  - Wenn Sie bzw. Ihr Kind vor der Impfung noch nicht mit dem Dengue-Virus infiziert waren, besteht möglicherweise eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass Sie bzw. Ihr Kind bei einem späteren Stich durch eine mit dem Dengue-Virus infizierte Mücke eine schwerwiegendere Form der Erkrankung bekommen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen könnte.
  - Wenn Sie nicht wissen, ob Sie oder ihr Kind jemals mit Dengue-Virus infiziert wurden, muss ein serologischer Test zur Kontrolle durchgeführt werden, bevor Dengvaxia entsprechend den offiziellen lokalen Impfempfehlungen verabreicht wird.
- 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 in einem Gebiet leben, in dem Dengue-Erkrankungen normalerweise nicht vorkommen und wenn Sie vorhaben, in ein Gebiet zu reisen, in dem regelmäßig Dengue-Infektionen auftreten.

## **Ausbrüche**

Dengvaxia sollte nicht im Zusammenhang mit einem Dengue-Ausbruch (plötzliches Auftreten der Krankheit) in nicht-endemischen Gebieten verwendet werden.

## **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**

Kinder im Alter von unter 9 Jahren dürfen den Impfstoff nicht erhalten.

## **Anwendung von Dengvaxia zusammen mit anderen 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.

## **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.

### **3. Wie ist Dengvaxia anzuwenden?**

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.

Eine frühere Dengue-Infektion muss mittels labortechnisch bestätigter Dengue-Anamnese oder durch serologische Testung gemäß offizieller Empfehlung untersucht 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 Personen betreffen)

- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- allgemeines Unwohlsein (Malaise)
- Schwäche (Asthenie)
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Fieber

**Häufig:** (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

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

**Gelegentlich:** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

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

**Sehr selten:** (kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen)

- allergische Reaktionen

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Erwachsenen:**

**Gelegentlich:** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Schmerzen oder Schwellung von Nase oder Rachen (Nasopharyngitis)
- geschwollene Lymphknoten (Lymphadenopathie)
- Mundtrockenheit
- Hautausschlag am ganzen Körper (generalisierter Hautausschlag)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Wärmegefühl an der Injektionsstelle
- Schüttelfrost
- Ermüdung

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen (von 9 bis einschließlich 17 Jahren):**

**Gelegentlich:** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- juckender Hautausschlag (Urtikaria)

**Selten:** (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)

- laufende Nase (Rhinorrhoe)

### **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 „Verwendbar 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 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\* jedes Serotyps des chimären Gelbfieber-Dengue-Virus\*\* (1, 2, 3 und 4) (lebend, attenuiert).  
\* CCID<sub>50</sub>: 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 (E420), Trometamol, Harnstoff, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

### **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 Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, 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.

<b>België/ Belgique /Belgien</b> Sanofi Belgium Tel.: +32 2 710.54.00	<b>Lietuva</b> Sanofi – Aventis Lietuva, UAB Tel.: +370 5 2755224
<b>България</b> Sanofi Bulgaria EOOD Тел.: +359 2 970 53 00	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Sanofi Belgium Tel.: +32 2 710.54.00
<b>Česká republika</b> Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	<b>Magyarország</b> sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
<b>Danmark</b> sanofi-aventis Denmark A/S Tel: +45 4516 7000	<b>Malta</b> Sanofi S.p.A. Tel: +39 02 39394983
<b>Deutschland</b> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	<b>Nederland</b> sanofi-aventis Netherlands B.V. Tel: +31 20 245 4000
<b>Eesti</b> Sanofi-Aventis Estonia OÜ Tel.: +372 627 3488	<b>Norge</b> Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
<b>Ελλάδα</b> Sanofi-aventis AEBE Τηλ.+30 210 900 16 00	<b>Österreich</b> Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.

<b>España</b> sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	<b>Polska</b> Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 05 00
<b>France</b> Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : + 33 1 57 63 67 97	<b>Portugal</b> Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
<b>Hrvatska</b> sanofi-aventis Croatia d.o.o Tel.: +385 1 6003 400	<b>România</b> Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
<b>Ireland</b> sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	<b>Slovenija</b> sanofi-aventis d.o.o. Tel.: +386 1 560 48 00
<b>Ísland</b> Vistor Tel : +354 535 7000	<b>Slovenská republika</b> sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o. divízia vakcín Sanofi Pasteur Tel.: +421 2 33 100 100
<b>Italia</b> Sanofi S.p.A. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	<b>Suomi/Finland</b> Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
<b>Κύπρος</b> sanofi-aventis Cyprus Ltd. Τηλ.: +357 – 871600	<b>Sverige</b> Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
<b>Latvija</b> Sanofi Aventis Latvia SIA Vakcīnu nodaļa Tel.: +371 67114978	<b>United Kingdom</b> Sanofi Tel: +44 845 372 7101

**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.

Für weitere Informationen zum Denguefieber und zur Impfung bitte QR-Code auf dem Umkarton mit einem Smartphone scannen. Die gleichen Informationen sind auch auf folgender Internetseite verfügbar: <http://qr.sanofi.com/dengvaxia>

---

### 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.