▼ 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

Qdenga Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dengue-Fieber tetravalenter Impfstoff (lebend, attenuiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml):
Dengue-Virus-Serotyp 1 (lebend, attenuiert)*: ≥ 3,3 log10 PBE**/Dosis
Dengue-Virus-Serotyp 2 (lebend, attenuiert)#: ≥ 2,7 log10 PBE**/Dosis
Dengue-Virus-Serotyp 3 (lebend, attenuiert)*: ≥ 4,0 log10 PBE**/Dosis
Dengue-Virus-Serotyp 4 (lebend, attenuiert)*: ≥ 4,5 log10 PBE**/Dosis

*Hergestellt in Vero-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie. Gene Serotyp-spezifischer Oberflächenproteine in das Typ-2-Dengue-Rückgrat eingefügt. Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVO).
#Hergestellt in Vero-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie
**PBE = Plaque-bildende Einheiten

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Vor der Rekonstitution ist der Impfstoff ein weißes bis cremefarbenes, gefriergetrocknetes Pulver (kompakte Substanz).

Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Qdenga wird angewendet zur Prävention von Dengue-Fieber bei Personen ab 4 Jahren.

Qdenga ist gemäß den offiziellen Empfehlungen anzuwenden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Personen ab 4 Jahren

Qdenga soll als 0,5-ml-Dosis im Rahmen eines 2-Dosen-Impfschemas (Monat 0 und 3) verabreicht werden.

Die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung wurde nicht nachgewiesen.

Sonstige Kinder und Jugendliche (Kinder < 4 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Qdenga bei Kindern unter 4 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.
Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Personen

Bei älteren Personen ≥ 60 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Nach vollständiger Rekonstitution des lyophilisierten Impfstoffs mit dem Lösungsmittel soll Qdenga als subkutane Injektion verabreicht werden, vorzugsweise in den Oberarm im Bereich des Deltamuskels.

Qdenga darf nicht intravasal, intradermal oder intramuskulär injiziert werden.

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Impfstoffen oder anderen parenteralen Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Überempfindlichkeit gegen eine frühere Dosis von Qdenga.
- Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz, einschließlich Personen, die in den 4 Wochen vor der Impfung immunsuppressive Therapien wie hoch dosierte systemische Kortikosteroide (z. B. 20 mg/Tag oder 2 mg/kg Körper-

gewicht/Tag Prednison über mindestens 2 Wochen) erhalten haben, oder andere Arzneimittel mit bekannten immunsuppressiven Eigenschaften, einschließlich Chemotherapie. Der Zeitraum, in dem nach einer immunsuppressiven Behandlung keine Impfung erfolgen sollte, muss individuell festgelegt werden.

- Personen mit symptomatischer HIV-Infektion oder einer asymptomatischen HIV-Infektion, bei der Hinweise auf eine eingeschränkte Immunfunktion vorliegen.
- Schwangere (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Allgemeine Empfehlungen

Anaphylaxie
Es wurden Fälle von Anaphylaxie bei Personen berichtet, die Qdenga erhalten haben. Die meisten Fälle traten innerhalb von 30 Minuten nach der Impfung auf. Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss für den Fall einer seltenen anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs eine geeignete medizinische Behandlung und Überwachung stets unmittelbar verfügbar sein.

Überprüfung der Krankengeschichte
Vor der Impfung ist die individuelle Anamnese zu prüfen (insbesondere im Hinblick auf frühere Impfungen und mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen, die nach einer Impfung aufgetreten sind).

Begleiterkrankungen
Die Impfung mit Qdenga muss bei Personen mit einer akuten schweren fiebrigen Erkrankung aufgeschoben werden. Bei Vorliegen einer leichten Infektion, wie z. B. einer Erkältung, soll die Impfung nicht verschoben werden.

Einschränkungen der Impfstoffwirksamkeit
Möglicherweise wird nicht bei allen Geimpften durch Qdenga eine schützende Immunantwort gegen alle Serotypen des Dengue-Virus hervorgerufen und diese kann mit der Zeit abnehmen (siehe Abschnitt 5.1). Es ist derzeit nicht bekannt, ob ein fehlender Schutz zu einem schwereren Dengue-Fieber führen könnte. Es wird empfohlen, auch nach der Impfung die persönlichen Schutzmaßnahmen gegen Mückenstiche weiter anzuwenden. Personen, bei denen Symptome oder Warnzeichen einer Dengue-Infektion auftreten, müssen sich in ärztliche Behandlung begeben.

Zur Anwendung von Qdenga bei Personen über 60 Jahren liegen keine Daten vor, und zur Anwendung bei Patienten mit chronischen Erkrankungen liegen nur begrenzte Daten vor.

Angstbedingte Reaktionen
Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingter Reaktionen, können im Zusammenhang mit der Impfung als psychogene Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel auftreten. Es ist wichtig Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen durch Ohnmachtsanfälle zu vermeiden.

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter sollen wie bei anderen attenuierten Lebendimpfstoffen nach der Impfung mindestens einen Monat eine Schwangerschaft vermeiden (siehe Abschnitte 4.6 und 4.3).

Andere
Qdenga darf nicht als intravasale, intradermale oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

Sonstige Bestandteile

Qdenga enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

Qdenga enthält weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei".

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 Qdenga 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.

Qdenga soll nicht an Personen verabreicht werden, die in den 4 Wochen vor der Impfung immunsuppressive Therapien wie hoch dosierte systemische Kortikosteroide erhalten haben, oder andere Arzneimittel mit bekannten immunsuppressiven Eigenschaften, einschließlich Chemotherapie (siehe Abschnitt 4.3). Der Zeitraum, in dem nach einer immunsuppressiven Behandlung keine Impfung erfolgen sollte, muss individuell festgelegt werden.

Anwendung mit anderen Impfstoffen

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Qdenga mit einem anderen Impfstoff müssen die Impfstoffe immer an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht werden.

Qdenga kann gleichzeitig mit einem Hepatitis-A-Impfstoff verabreicht werden. Die gleichzeitige Verabreichung wurde bei Erwachsenen untersucht.

Qdenga kann gleichzeitig mit einem Gelbfieber-Impfstoff verabreicht werden. In einer klinischen Studie mit ungefähr 300 erwachsenen Probanden, die Qdenga gleichzeitig mit dem Gelbfieberimpfstoff 17D erhielten, ergab sich keine Auswirkung auf die Gelbfieber-Seroprotektionsrate. Die Dengue-Antikörperantworten waren nach gleichzeitiger Verabreichung von Qdenga und Gelbfieberimpfstoff 17D verringert. Die klinische Signifikanz dieses Ergebnisses ist nicht bekannt.

Qdenga kann gleichzeitig mit einem humanen Papillomvirus (HPV)-Impfstoff verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen eine Schwangerschaft für mindestens einen Monat nach der Impfung vermeiden. Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden, muss eine Verschiebung der Impfung angeraten werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Qdenga bei Schwangeren vor. Diese Daten reichen nicht aus, um mögliche Auswirkungen von Qdenga auf die Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung auszuschließen.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Qdenga in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.
Qdenga ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).
Es wurden keine speziellen Studien zur Fertilität beim Menschen durchgeführt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Reaktionen bei Probanden zwischen 4 und 60 Jahren Schmerzen an der Injektionsstelle (50 %), Kopfschmerzen (35 %), Myalgie (31 %), Erythem an der Injektionsstelle (27 %), Unwohlsein (24 %), Asthenie (20 %) und Fieber (11 %).

Diese Nebenwirkungen traten gewöhnlich innerhalb von 2 Tagen nach der Injektion auf, waren leicht bis mittelschwer, waren von kurzer Dauer (1 bis 3 Tage) und traten nach der zweiten Injektion von Qdenga weniger häufig als nach der ersten Injektion auf.

Impfvirämie

In der klinischen Studie DEN-205 wurde nach der Impfung mit Qdenga bei 49 % der Studienteilnehmer ohne vorherige Dengue-Infektion und bei 16 % der Studienteilnehmer mit vorheriger Dengue-Infektion eine vorübergehende Impfvirämie beobachtet. Die Impfvirämie begann meist in der zweiten Woche nach der ersten Injektion und dauerte durchschnittlich 4 Tage. Die Impfvirämie ging mit vorübergehenden, leichten bis mittelschweren Symptomen einher, wie Kopfschmerzen, Arthralgie, Myalgie und Ausschlag bei einigen Probanden, die auch bei Dengue-Fieber auftreten können. Nach der zweiten Dosis wurde selten eine Impfvirämie beobachtet.
Diagnostische Tests auf Dengue-Fieber fallen möglicherweise während einer Impfvirämie positiv aus und können nicht zur Unterscheidung einer Impfvirämie von einer Infektion mit dem Wildtyp-Dengue-Virus eingesetzt werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen in Verbindung mit Qdenga aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung sind nachstehend aufgeführt (**Tabelle 1**).

Das nachstehend dargestellte Sicherheitsprofil beruht auf Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung. Die gepoolte Analyse der klinischen Studien beinhaltete Daten von 14 627 Studienteilnehmern im Alter von 4 bis 60 Jahren (13 839 Kinder und 788 Erwachsene), die mit Qdenga geimpft wurden. Diese beinhaltete eine Untergruppe zur Reaktogenität mit 3 830 Teilnehmern (3 042 Kinder und 788 Erwachsene).

Die Nebenwirkungen sind gemäß folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt:
Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1 000, < 1/100
Selten: ≥ 1/10 000, < 1/1 000
Sehr selten: < 1/10 000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Alter 4 bis 60 Jahre) und Erfahrungen nach der Zulassung (Alter 4 Jahre und älter)

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege[a]
	Häufig	Nasopharyngitis Pharyngotonsillitis[b]
	Gelegentlich	Bronchitis Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Thrombozytopenie[c]
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion, einschließlich anaphylaktischer Schock[c]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit[d]
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Reizbarkeit[d]
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen Somnolenz[d]
	Gelegentlich	Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Augenschmerzen[c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Diarrhoe Übelkeit Abdominalschmerz Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Ausschlag[e] Pruritus[f] Urtikaria
	Selten	Petechien[c]
	Sehr selten	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
	Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle Erythem an der Injektionsstelle Unwohlsein Asthenie Fieber
	Häufig	Schwellung an der Injektionsstelle Blaue Flecken an der Injektionsstelle[f] Jucken an der Injektionsstelle[f] Grippeähnliche Erkrankung
	Gelegentlich	Blutung an der Injektionsstelle[f] Ermüdung/Fatigue[f] Verfärbung an der Injektionsstelle[f]

[a] Umfasst Infektion der oberen Atemwege und virale Infektion der oberen Atemwege
[b] Umfasst Pharyngotonsillitis und Tonsillitis
[c] Nach der Zulassung beobachtete Nebenwirkung
[d] Bei Kindern unter 6 Jahren in klinischen Studien erhoben
[e] Umfasst Ausschlag, viralen Ausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag
[f] Gemeldet bei Erwachsenen in klinischen Studien

Kinder und Jugendliche

Daten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren

Gepoolte Sicherheitsdaten aus klinischen Studien liegen für 13 839 Kinder vor (9 210 im Alter von 4 bis 11 Jahren und 4 629 im Alter von 12 bis 17 Jahren). Diese beinhalten bei 3 042 Kindern (1 865 im Alter von 4 bis 11 Jahren und 1 177 im Alter von 12 bis 17 Jahren) erfasste Reaktogenitätsdaten.

Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern entsprachen weitgehend jener bei Erwachsenen. Nebenwirkungen, die bei Kindern häufiger berichtet wurden als bei Erwachsenen, waren Fieber (11 % gegenüber 3 %), Infektion der oberen Atemwege (11 % gegenüber 3 %), Nasopharyngitis (6 % gegenüber 0,6 %), Pharyngotonsillitis (2 % gegenüber 0,3 %) und grippeähnliche Erkrankung (1 % gegenüber 0,1 %). Nebenwirkungen, die bei Kindern weniger häufig berichtet wurden als bei Erwachsenen, waren Erythem an der Injektionsstelle (2 % gegenüber 27 %), Übelkeit (0,03 % gegenüber 0,8 %) und Arthralgie (0,03 % gegenüber 1 %).

Die folgenden Reaktionen wurden bei 357 mit Qdenga geimpften Kindern unter 6 Jahren erfasst:
verminderter Appetit (17 %), Somnolenz (13 %) und Reizbarkeit (12 %).

Daten von Kindern im Alter von unter 4 Jahren, d. h. außerhalb der für die Anwendung vorgesehenen Altersgruppe

Die Reaktogenität wurde bei 78 Probanden unter 4 Jahren beurteilt, die mindestens eine Dosis Qdenga erhielten, wobei 13 Probanden die vorgesehenen 2 Dosen erhielten. Sehr häufig berichtete Reaktionen waren Reizbarkeit (25 %), Fieber (17 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (17 %) und Appetitverlust (15 %). Somnolenz (8 %) und Erythem an der Injektionsstelle (3 %) wurden häufig berichtet. Schwellungen an der Injektionsstelle wurden bei Probanden unter 4 Jahren nicht beobachtet.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Qdenga enthält lebende, attenuierte Dengue-Viren. Der primäre Wirkmechanismus von Qdenga ist die lokale Replikation und Auslösung von humoralen und zellulären Immunantworten gegen die vier Dengue-Virus-Serotypen.

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Qdenga wurde in Studie DEN-301, einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten pivotalen Phase-III-Studie, die in 5 lateinamerikanischen Ländern (Brasilien, Kolumbien, Dominikanische Republik, Nicaragua, Panama) und 3 asiatischen Ländern (Sri Lanka, Thailand, Philippinen) durchgeführt wurde, beurteilt. Insgesamt erhielten 20 099 Kinder zwischen 4 und 16 Jahren randomisiert (im Verhältnis 2:1) entweder Qdenga oder Placebo, unabhängig von einer vorherigen Dengue-Infektion.

Die Wirksamkeit wurde mittels aktiver Überwachung über die gesamte Studiendauer beurteilt. Jeder Proband mit fiebriger Erkrankung (definiert als Fieber ≥ 38 °C an 2 von 3 aufeinanderfolgenden Tagen) musste das Prüfzentrum zur Dengue-Fieber-Beurteilung durch den Prüfarzt aufsuchen. Probanden/Erziehungsberechtigte wurden mindestens wöchentlich an diese Anforderung erinnert, um die Erkennung aller symptomatischen, virologisch bestätigten Fälle von Dengue-Fieber (VCD-Fällen) zu maximieren. Fiebrige Episoden wurden mittels einer validierten, quantitativen Dengue-RT-PCR zur Ermittlung des spezifischen Dengue-Serotyps bestätigt.

Klinische Wirksamkeitsdaten für Probanden im Alter von 4 bis 16 Jahren

Die Ergebnisse zur Impfstoffwirksamkeit (Vaccine Efficacy, VE) sind gemäß dem primären Endpunkt (VCD-Fieber, das von 30 Tagen bis zu 12 Monaten nach der zweiten Impfung auftritt) in **Tabelle 2** dargestellt. Das Durchschnittsalter der Per-Protokoll-Studienpopulation betrug 9,6 Jahre (Standardabweichung 3,5 Jahre) mit 12,7 % Probanden zwischen 4 und 5 Jahren, 55,2 % zwischen 6 und 11 Jahren und 32,1 % zwischen 12 und 16 Jahren. Davon waren 46,5 % in Asien und 53,5 % in Lateinamerika, 49,5 % waren weiblich und 50,5 % männlich. Der Dengue-Serostatus zum Ausgangszeitpunkt (vor der ersten Injektion) wurde bei allen Probanden durch Mikroneutralisationstests (MNT_{50}) bestimmt, um die Beurteilung der Impfstoffwirksamkeit (Vaccine Efficacy, VE) nach Serostatus zum Ausgangszeitpunkt zu ermöglichen. Die Dengue-Seronegativitätsrate für die Per-Protokoll-Gesamtpopulation betrug zum Ausgangszeitpunkt 27,7 %.

Tabelle 2: **Impfstoffwirksamkeit bei der Prävention von VCD-Fieber, unabhängig vom Serotyp, von 30 Tagen bis zu 12 Monaten nach der zweiten Impfung in der Studie DEN-301 (Per-Protokoll-Set)[a]**

	Qdenga N = 12 700[b]	Placebo N = 6 316[b]
VCD-Fieber, n (%)	61 (0,5)	149 (2,4)
Impfstoffwirksamkeit (95 %-KI) (%)	80,2 (73,3; 85,3)	
p-Wert	< 0,001	

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Probanden mit Fieber; VCD: virologisch bestätigtes Dengue-Fieber
[a] Die primäre Analyse der Wirksamkeitsdaten basierte auf dem Per-Protokoll-Set, bestehend aus allen randomisierten Probanden, bei denen keine schweren Prüfplanverstöße vorlagen, auch nicht der Nichterhalt beider Dosen von Qdenga oder Placebo, wie jeweils zugewiesen
[b] Anzahl ausgewerteter Probanden

Die VE-Ergebnisse gemäß den sekundären Endpunkten, Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von VCD-Fieber und Prävention von VCD-Fieber nach Serostatus, sind nach Serotyp und Prävention von schwerwiegendem VCD-Fieber in **Tabelle 3** dargestellt. Hinsichtlich schwerwiegendem VCD-Fieber 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 in Studie DEN-301 verwendeten Kriterien für die Bewertung des VCD-Schweregrads durch ein unabhängiges „Dengue Case Severity Adjudication Committee" (DCAC) basierten auf den WHO-Leitlinien von 2009. Das DCAC bewertete alle Fälle von Hospitalisierung aufgrund von VCD mithilfe vordefinierter Kriterien, die eine Beurteilung von abnormen Blutungen, Plasmaaustritt, Leberfunktion, Nierenfunktion, Herzfunktion, Zentralnervensystem und Schock beinhalteten. In der Studie DEN-301 wurden VCD-Fälle, die den WHO-Kriterien für DHF von 1997 entsprachen, anhand eines programmierten Algorithmus identifiziert, d. h. ohne medizinische Beurteilung. Im Wesentlichen umfassten die Kriterien Vorhandensein von Fieber über 2 bis 7 Tage, hämorrhagische Tendenzen, Thrombozytopenie und Nachweis von Plasmaaustritt.

Tabelle 3: Impfstoffwirksamkeit bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von VCD-Fieber, VCD-Fieber nach Dengue-Serotyp, VCD-Fieber nach Dengue-Serostatus zum Ausgangszeitpunkt und von schweren Formen von Dengue-Fieber von 30 Tagen bis zu 18 Monaten nach der zweiten Impfung in der Studie DEN-301 (Per-Protokoll-Set)

	Qdenga N = 12 700[a]	Placebo N = 6 316[a]	VE (95 %-KI)
VE bei der Vermeidung von Hospitalisierungen aufgrund von VCD-Fieber[b], n (%)			
Hospitalisierungen aufgrund von VCD-Fieber[c]	13 (0,1)	66 (1,0)	90,4 (82,6; 94,7)[d]
VE bei der Prävention von VCD-Fieber nach Dengue-Serotyp, n (%)			
VCD-Fieber, verursacht durch DENV-1	38 (0,3)	62 (1,0)	69,8 (54,8; 79,9)
VCD-Fieber, verursacht durch DENV-2	8 (< 0,1)	80 (1,3)	95,1 (89,9; 97,6)
VCD-Fieber, verursacht durch DENV-3	63 (0,5)	60 (0,9)	48,9 (27,2; 64,1)
VCD-Fieber, verursacht durch DENV-4	5 (< 0,1)	5 (< 0,1)	51,0 (-69,4; 85,8)
VE bei der Prävention von VCD-Fieber nach Dengue-Fieber-Serostatus zum Ausgangszeitpunkt, n (%)			
VCD-Fieber bei allen Probanden	114 (0,9)	206 (3,3)	73,3 (66,5; 78,8)
VCD-Fieber bei Probanden, die zum Ausgangszeitpunkt seropositiv waren	75 (0,8)	150 (3,3)	76,1 (68,5; 81,9)
VCD-Fieber bei Probanden, die zum Ausgangszeitpunkt seronegativ waren	39 (1,1)	56 (3,2)	66,2 (49,1; 77,5)
VE bei der Prävention von DHF, welches durch einen beliebigen Dengue-Serotyp hervorgerufen wurde, n (%)			
Insgesamt	2 (< 0,1)	7 (0,1)	85,9 (31,9; 97,1)
VE bei der Prävention von schwerwiegendem Dengue-Fieber, das durch einen beliebigen Dengue-Serotyp hervorgerufen wurde, n (%)			
Insgesamt	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)	2,3 (-977,5; 91,1)

VE: Impfstoffwirksamkeit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Probanden; VCD: virologisch bestätigtes Dengue-Fieber; DENV: Dengue-Virus-Serotyp
[a] Anzahl ausgewerteter Probanden
[b] Wichtigster sekundärer Endpunkt
[c] Die meisten der beobachteten Fälle waren auf DENV-2 zurückzuführen (0 Fälle im Qdenga-Arm und 46 Fälle im Placebo-Arm).
[d] p-Wert < 0,001

Es wurde ein frühes Einsetzen der Schutzwirkung, mit einer explorativen VE von 81,1 % (95 %-KI: 64,1 %; 90,0 %) gegen VCD-Fieber, verursacht durch alle Serotypen zusammengenommen, von der ersten Impfung bis zur zweiten Impfung, beobachtet.

Langzeitschutz

In Studie DEN-301 wurden mehrere explorative Analysen durchgeführt, um den Langzeitschutz von der ersten Dosis bis zu 4,5 Jahre nach der zweiten Dosis zu schätzen (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Impfstoffwirksamkeit bei der Prävention von VCD-Fieber und Hospitalisierungen insgesamt, nach Dengue-Serostatus zum Ausgangszeitpunkt und gegen einzelne Serotypen nach Serostatus zum Ausgangszeitpunkt von der ersten Dosis bis 54 Monate nach der zweiten Dosis in der Studie DEN-301 (Sicherheits-Set)

	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% KI) bei der Prävention von VCD-Fieber[a]	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% KI) bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von VCD-Fieber[a]
Insgesamt	442/13 380	547/6 687	61,2 (56,0; 65,8)	46/13 380	142/6 687	84,1 (77,8; 88,6)

	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% KI) bei der Prävention von VCD-Fieber[a]	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% KI) bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von VCD-Fieber[a]
Zum Ausgangszeitpunkt seronegativ, N = 5 546						
Beliebiger Serotyp	147/3 714	153/1 832	53,5 (41,6; 62,9)	17/3 714	41/1 832	79,3 (63,5; 88,2)
DENV-1	89/3 714	79/1 832	45,4 (26,1; 59,7)	6/3 714	14/1 832	78,4 (43,9; 91,7)
DENV-2	14/3 714	58/1 832	88,1 (78,6; 93,3)	0/3 714	23/1 832	100 (88,5; 100)[b]
DENV-3	36/3 714	16/1 832	-15,5 (-108,2; 35,9)	11/3 714	3/1 832	-87,9 (-573,4; 47,6)
DENV-4	12/3 714	3/1 832	-105,6 (-628,7; 42,0)	0/3 714	1/1 832	NP[c]
Zum Ausgangszeitpunkt seropositiv, N = 14 517						
Beliebiger Serotyp	295/9 663	394/4 854	64,2 (58,4; 69,2)	29/9 663	101/4 854	85,9 (78,7; 90,7)
DENV-1	133/9 663	151/4 854	56,1 (44,6; 65,2)	16/9 663	24/4 854	66,8 (37,4; 82,3)
DENV-2	54/9 663	135/4 854	80,4 (73,1; 85,7)	5/9 663	59/4 854	95,8 (89,6; 98,3)
DENV-3	96/9 663	97/4 854	52,3 (36,7; 64,0)	8/9 663	15/4 854	74,0 (38,6; 89,0)
DENV-4	12/9 663	20/4 854	70,6 (39,9; 85,6)	0/9 663	3/4 854	NP[c]

VE: Impfstoffwirksamkeit, KI: Konfidenzintervalll, VCD: virologisch bestätigtes Dengue-Fieber, n: Anzahl der Probanden, N: Anzahl der ausgewerteten Probanden, NP: not provided (nicht angegeben)
[a] Explorative Analysen; die Studie hatte weder die Teststärke noch das Design, um einen Unterschied zwischen dem Impfstoff- und dem Placebo Arm- zu zeigen
[b] Geschätzt mit einem einseitigen 95% KI
[c] VE Schätzung- nicht angegeben, da für Qdenga und Placebo weniger als 6 Fälle beobachtet wurden.

Ferner betrug die VE bei der Prävention von DHF, welches durch einen beliebigen Serotyp verursacht wurde, 70,0 % (95 %-KI: 31,5 %; 86,9 %) und bei der Prävention von klinisch schwerwiegenden VCD-Fällen, welche durch einen beliebigen Serotyp verursacht wurden, 70,2 % (95 %-KI: -24,7 %; 92,9 %).

Bei Probanden, die zum Ausgangszeitpunkt Dengue-seropositiv waren, wurde für alle vier Serotypen eine VE bei der Prävention von VCD-Fieber gezeigt. Bei Probanden, die zum Ausgangszeitpunkt seronegativ waren, wurde eine VE für DENV-1 und DENV-2 nachgewiesen, nicht jedoch für DENV-3. Für DENV-4 konnte diese aufgrund von geringerer Fallinzidenz nicht gezeigt werden (**Tabelle 4**).

Bis viereinhalb Jahre nach der zweiten Dosis wurde eine Analyse auf Jahresbasis durchgeführt (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: Impfstoffwirksamkeit bei der Prävention von VCD-Fieber und Hospitalisierungen insgesamt und nach Dengue-Serostatus zum Ausgangszeitpunkt in Jahresabständen 30 Tage nach der zweiten Dosis in der Studie DEN-301 (Per-Protokoll-Set)

		VE (95 %-KI) bei der Prävention von VCD-Fieber N[a] = 19 021	VE (95 %-KI) bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von VCD-Fieber N[a] = 19 021
Jahr 1[b]	Insgesamt	80,2 (73,3; 85,3)	95,4 (88,4; 98,2)
	Nach Dengue-Serostatus zum Ausgangszeitpunkt		
	Seropositiv	82,2 (74,5; 87,6)	94,4 (84,4; 98,0)
	Seronegativ	74,9 (57,0; 85,4)	97,2 (79,1; 99,6)
Jahr 2[c]	Insgesamt	56,2 (42,3; 66,8)	76,2 (50,8; 88,4)
	Nach Dengue-Serostatus zum Ausgangszeitpunkt		
	Seropositiv	60,3 (44,7; 71,5)	85,2 (59,6; 94,6)
	Seronegativ	45,3 (9,9; 66,8)	51,4 (-50,7; 84,3)
Jahr 3[d]	Insgesamt	45,0 (32,9; 55,0)	70,8 (49,6; 83,0)
	Nach Dengue-Serostatus zum Ausgangszeitpunkt		
	Seropositiv	48,7 (34,8; 59,6)	78,4 (57,1; 89,1)
	Seronegativ	35,5 (7,4, 55,1)	45,0 (-42,6; 78,8)
Jahr 4[e]	Insgesamt	62,8 (41,4; 76,4)	96,4 (72,2; 99,5)
	Nach Dengue-Serostatus zum Ausgangszeitpunkt		
	Seropositiv	64,1 (37,4; 79,4)	94,0 (52,2; 99,3)

		VE (95 %-KI) bei der Prävention von VCD-Fieber N[a] = 19 021	VE (95 %-KI) bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von VCD-Fieber N[a] = 19 021
	Seronegativ	60,2 (11,1; 82,1)	NP[f]

VE: Impfstoffwirksamkeit, KI: Konfidenzintervall, VCD: virologisch bestätigtes Dengue-Fieber, NP: not provided (nicht angegeben), N: Gesamtzahl der Probanden im Per-Protokoll-Analyseset, [a] Anzahl der ausgewerteten Probanden ist in jedem Jahr anders.
[b] Jahr 1 bezieht sich auf die 11 Monate ab 30 Tage nach der zweiten Dosis.
[c] Jahr 2 bezieht sich auf Monat 13 bis 24 nach der zweiten Dosis.
[d] Jahr 3 bezieht sich auf Monat 25 bis 36 nach der zweiten Dosis.
[e] Jahr 4 bezieht sich auf Monat 37 bis 48 nach der zweiten Dosis.
[f] VE-Schätzung nicht angegeben, da für Qdenga und Placebo weniger als 6 Fälle beobachtet wurden.

Klinische Wirksamkeit für Personen ab 17 Jahren

Es wurde keine klinische Wirksamkeitsstudie mit Probanden ab 17 Jahren durchgeführt. Die Wirksamkeit von Qdenga bei Personen ab 17 Jahren wird von der klinischen Wirksamkeit bei den 4- bis 16-Jährigen mittels Übertragung von Immunogenitätsdaten abgeleitet (siehe unten).

Immunogenität

Da es keine Korrelate für den Schutz vor Dengue-Fieber gibt, ist die klinische Relevanz der Immunogenitätsdaten noch nicht vollständig geklärt.

Immunogenitätsdaten für Probanden von 4 bis 16 Jahren in Endemiegebieten

Die geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) nach Dengue-Serostatus zum Ausgangszeitpunkt bei Probanden zwischen 4 und 16 Jahren in der Studie DEN-301 sind in **Tabelle 6** dargestellt.

Tabelle 6: Immunogenität nach Dengue-Serostatus zum Ausgangszeitpunkt in Studie DEN-301 (Per-Protokoll-Set hinsichtlich Immunogenität)[a]

	Beim Ausgangszeitpunkt seropositiv		Beim Ausgangszeitpunkt seronegativ	
	Vor der Impfung N = 1 816*	1 Monat nach der 2. Dosis N = 1 621	Vor der Impfung N = 702	1 Monat nach der 2. Dosis N = 641
DENV-1				
GMT	411,3	2 115,2	5,0	184,2
95 %-KI	(366,0; 462,2)	(1 957,0; 2 286,3)	NE**	(168,6; 201,3)
DENV-2				
GMT	753,1	4 897,4	5,0	1 729,9
95 %-KI	(681,0; 832,8)	(4 645,8; 5 162,5)	NE**	(1 613,7; 1 854,6)
DENV-3				
GMT	357,7	1 761,0	5,0	228,0
95 %-KI	(321,3; 398,3)	(1 645,9; 1 884,1)	NE**	(211,6; 245,7)
DENV-4				
GMT	218,4	1 129,4	5,0	143,9
95 %-KI	(198,1; 240,8)	(1 066,3; 1 196,2)	NE**	(133,6; 155,1)

N: Anzahl ausgewerteter Probanden; DENV: Dengue-Virus; GMT: geometrische Mittelwerte der Titer; KI: Konfidenzintervall; NE: not estimated (nicht geschätzt)
[a] Die Immunogenitätsuntergruppe war eine zufällig ausgewählte Teilmenge von Probanden und das Per-Protokoll-Set für Immunogenität waren jene Probanden aus der Untergruppe, die auch dem Per-Protokoll-Set angehörten
* Für DENV-2 und DENV-3: N = 1815
** Alle Probanden wiesen GMT-Werte unterhalb der LLOD (10) auf. Daher wurden für diese ein Wert von 5 und keine KI-Werte berichtet

Immunogenitätsdaten für Probanden von 18 bis 60 Jahren in nicht endemischen Gebieten

Die Immunogenität von Qdenga bei Erwachsenen zwischen 18 und 60 Jahren wurde in DEN-304, einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie, in einem nicht endemischen Land (USA) beurteilt. Die GMT nach der 2. Dosis sind in **Tabelle 7** dargestellt.

Tabelle 7: GMT von Dengue-neutralisierenden Antikörpern in Studie DEN-304 (Per-Protokoll-Set)

	Beim Ausgangszeitpunkt seropositiv*		Beim Ausgangszeitpunkt seronegativ*	
	Vor der Impfung N = 68	1 Monat nach der 2. Dosis N = 67	Vor der Impfung N = 379	1 Monat nach der 2. Dosis N = 367
DENV-1				
GMT	13,9	365,1	5,0	268,1
95 %-KI	(9,5; 20,4)	(233,0; 572,1)	NE**	(226,3; 317,8)
DENV-2				
GMT	31,8	3 098,0	5,0	2 956,9
95 %-KI	(22,5; 44,8)	(2 233,4; 4 297,2)	NE**	(2 635,9; 3 316,9)
DENV-3				
GMT	7,4	185,7	5,0	128,9
95 %-KI	(5,7; 9,6)	(129,0; 267,1)	NE**	(112,4; 147,8)
DENV-4				
GMT	7,4	229,6	5,0	137,4
95 %-KI	(5,5 – 9,9)	(150,0; 351,3)	NE**	(121,9; 155,0)

N: Anzahl ausgewerteter Probanden; DENV: Dengue-Virus; GMT: geometrische Mittelwerte der Titer; KI: Konfidenzintervall; NE: not estimated (nicht geschätzt)
* Gepoolte Daten aus tetravalenten Dengue-Impfstoff-Chargen 1, 2 und 3
** Alle Probanden wiesen GMT-Werte unterhalb der LLOD (10) auf. Daher wurden für diese ein Wert von 5 und keine KI Werte berichtet

Die Übertragung der Wirksamkeit beruht auf Immunogenitätsdaten und -ergebnissen aus einer Nicht-Unterlegenheitsanalyse, die die GMT nach der Impfung der DEN-301- und DEN-304-Populationen, die beim Ausgangszeitpunkt Dengue-seronegativ waren, verglich **(Tabelle 8)**. Bei Erwachsenen ist ein Schutz gegen Dengue-Fieber zu erwarten, obwohl der tatsächliche Grad der Wirksamkeit im Verhältnis zu der beobachteten Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unbekannt ist.

Tabelle 8: GMT-Verhältnisse zwischen Probanden in den Studien DEN-301 (4 – 16 Jahre) und DEN-304 (18 – 60 Jahre), die beim Ausgangszeitpunkt Dengue-seronegativ waren (Per-Protokoll-Set für Immunogenität)

GMT-Verhältnis* (95 %-KI)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1 Monat nach der 2. Dosis	0,69 (0,58; 0,82)	0,59 (0,52; 0,66)	1,77 (1,53; 2,04)	1,05 (0,92; 1,20)
6 Monate nach der 2. Dosis	0,62 (0,51; 0,76)	0,66 (0,57; 0,76)	0,98 (0,84; 1,14)	1,01 (0,86; 1,18)

DENV: Dengue-Virus; GMT: geometrische Mittelwerte der Titer; KI: Konfidenzintervall; M: Monat(e)
*Nicht-Unterlegenheit: obere Grenze des 95 %-KI weniger als 2,0.

Langzeitpersistenz von Antikörpern

Die Langzeitpersistenz von neutralisierenden Antikörpern wurde in der Studie DEN-301 gezeigt, mit Titern, die für alle vier Serotypen bis zu 51 Monate nach der ersten Dosis noch deutlich über den Werten vor der Impfung lagen.

Gleichzeitige Verabreichung mit HPV-Impfstoff

In der Studie DEN-308 mit ungefähr 300 Probanden im Alter von 9 bis 14 Jahren, die Qdenga gleichzeitig mit einem 9-valenten HPV-Impfstoff erhielten, ergab sich keine Auswirkung auf die Immunantwort auf den HPV-Impfstoff. In der Studie wurde nur die gleichzeitige Verabreichung der ersten Dosen von Qdenga und des 9-valenten HPV-Impfstoffs untersucht. Die Nicht-Unterlegenheit der Immunantwort auf Qdenga bei gleichzeitiger Verabreichung von Qdenga mit dem 9-valenten HPV-Impfstoff wurde in der Studie nicht direkt beurteilt. In der Dengue-seronegativen Studienpopulation lagen die Dengue-Antikörperreaktionen nach der gleichzeitigen Verabreichung im gleichen Bereich wie in der Phase-III-Studie (DEN-301), in der eine Wirksamkeit gegen VCD und hospitalisierte VCD nachgewiesen wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Qdenga durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu Einzeldosen, lokaler Toleranz, Toxizität bei wiederholter Gabe sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Sicherheitsdaten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einer Studie zur Verbreitung und Ausscheidung erfolgte keine Ausscheidung von Qdenga-RNA in den Stuhl und Urin, was ein geringes Risiko einer Impfstoff-Freisetzung in die Umwelt oder Weitergabe durch Geimpfte bestätigt. Eine Studie zur Neurovirulenz ergab, dass Qdenga nicht neurotoxisch wirkt.
Wenngleich kein relevantes Risiko festgestellt wurde, ist die Relevanz der Studien zur Reproduktionstoxizität eingeschränkt, da das Dengue-Virus Kaninchen nicht infizieren kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
α,α-Trehalose-Dihydrat
Poloxamer 407
Humanalbumin
Kaliumdihydrogenphosphat
Dinatriumhydrogenphosphat
Kaliumchlorid
Natriumchlorid

Lösungsmittel:
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel mit Ausnahme des mitgelieferten Lösungsmittels nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

Nach der Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel muss Qdenga sofort verwendet werden.

Wenn es nicht sofort verwendet wird, muss Qdenga innerhalb von 2 Stunden verwendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 32,5 °C) ab dem Zeitpunkt der Rekonstitution der Impfstoff-Durchstechflasche belegt. Nach Ablauf dieses Zeitraums muss der Impfstoff verworfen werden. Legen Sie ihn nicht zurück in den Kühlschrank.

Aus mikrobiologischer Sicht muss Qdenga sofort verwendet werden. Wird der Impfstoff nicht sofort verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen nach dem Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution von Qdenga, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Qdenga-Pulver und -Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze:

- Pulver (1 Dosis) in einer Durchstechflasche (Glas vom Typ I) mit einem Stopfen (Butylgummi) und einer Aluminium-Bördelkappe mit grüner Flip-Off-Kunststoffkappe + 0,5 ml Lösungsmittel (1 Dosis) in einer Fertigspritze (Glas vom Typ I) mit einem Kolbenstopfen (Brombutyl) und einer Nadelschutzkappe (Polypropylen) mit 2 separaten Nadeln
- Packungsgröße: 1er-Packung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

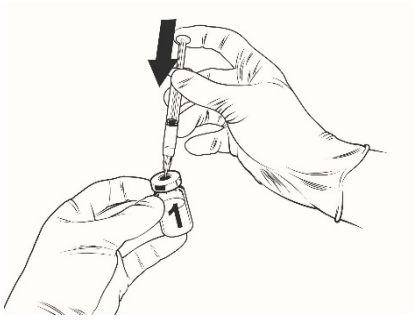
Anleitung zur Rekonstitution des Impfstoffs mit dem Lösungsmittel in der Fertigspritze

Qdenga ist ein Impfstoff mit 2 Komponenten, bestehend aus einer Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Impfstoff und einem Lösungsmittel in der Fertigspritze. Der lyophilisierte Impfstoff muss vor der Verabreichung mit dem Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Qdenga darf nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden.

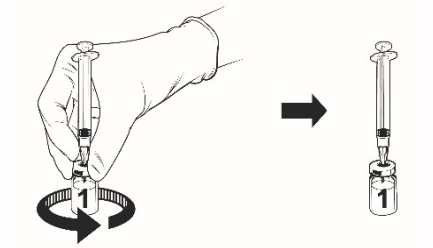
Verwenden Sie zur Rekonstitution von Qdenga ausschließlich das Lösungsmittel (0,22 % Natriumchlorid-Lösung) in der Fertigspritze, die mit dem Impfstoff geliefert wird, da es frei von Konservierungsmitteln bzw. anderen antiviralen Substanzen ist. Der Kontakt mit Konservierungsmitteln, Antiseptika, Reinigungsmitteln und anderen antiviralen Substanzen muss vermieden werden, da sie den Impfstoff inaktivieren könnten.

Nehmen Sie die Durchstechflasche mit dem Impfstoff und die Fertigspritze mit dem Lösungsmittel aus dem Kühlschrank.



Durchstechflasche mit lyophilisiertem Impfstoff

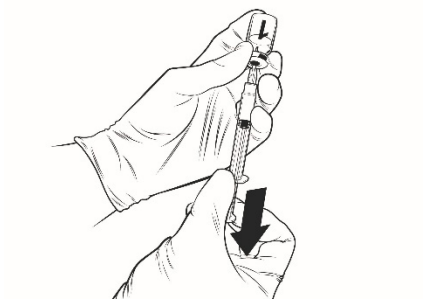
- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche mit dem Impfstoff und reinigen Sie die Oberfläche des Gummistopfens an der Oberseite der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer.
- Befestigen Sie eine sterile Nadel an der Fertigspritze und stechen Sie die Nadel in die Impfstoff-Durchstechflasche. Die empfohlene Nadel ist 23G.
- Richten Sie den Fluss des Lösungsmittels auf die Wand der Durchstechflasche, während Sie den Kolben langsam herunterdrücken, um die Wahrscheinlichkeit von Blasenbildung zu reduzieren.



Rekonstituierter Impfstoff

- Nehmen Sie Ihren Finger vom Kolben, stellen Sie die Durchstechflasche auf eine ebene Fläche und schwenken Sie die Durchstechflasche mit aufgesetzter Spritze vorsichtig in beide Richtungen.
- NICHT SCHÜTTELN. Im rekonstituierten Produkt kann es zu Schaum- und Blasenbildung kommen.
- Lassen Sie die Durchstechflasche mit aufgesetzter Spritze eine Weile stehen, bis die Lösung klar wird. Dies dauert ca. 30 – 60 Sekunden.

Nach der Rekonstitution muss die resultierende Lösung klar, farblos bis blassgelb und im Wesentlichen frei von Fremdpartikeln sein. Entsorgen Sie den Impfstoff, wenn Partikel vorhanden sind und/oder wenn er verfärbt erscheint.



Rekonstituierter Impfstoff

- Entnehmen Sie die gesamte Menge der rekonstituierten Qdenga-Lösung mit derselben Spritze, bis eine Luftblase in der Spritze erscheint.
- Nehmen Sie die Spritze und Nadel aus der Durchstechflasche. Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben, tippen Sie seitlich die Spritze an, um die Luftblasen an die Oberfläche steigen zu lassen, verwerfen Sie die aufgesetzte Nadel und ersetzen Sie sie durch eine neue sterile Nadel, drücken Sie die Luftblase heraus, bis sich ein kleiner Tropfen Flüssigkeit an der Spitze der Nadel bildet. Die empfohlene Nadel ist 25G 16 mm.
- Qdenga ist nun zur Verabreichung als subkutane Injektion bereit.

Qdenga muss unmittelbar nach der Rekonstitution verabreicht werden. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 32,5 °C) ab dem Zeitpunkt der Rekonstitution der Impfstoff-Durchstechflasche belegt. Nach Ablauf dieses Zeitraums muss der Impfstoff verworfen werden. Legen Sie ihn nicht zurück in den Kühlschrank. Aus mikrobiologischer Sicht muss Qdenga sofort verwendet werden. Wird der Impfstoff nicht sofort verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen nach dem Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1699/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Telefon: 0800 8253325
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com