

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1 LÆGEMIDLETS NAVN

Dengvaxia, pulver og solvens til injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.  
tetraivalent denguevaccine (levende, svækket).

## 2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Efter rekonstitution indeholder én dosis (0,5 ml):

Kimær gul feber denguevirus-serotype 1 (levende, svækket)* .....	4,5 - 6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dosis**
Kimær gul feber denguevirus-serotype 2 (levende, svækket)* .....	4,5 - 6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dosis**
Kimær gul feber denguevirus-serotype 3 (levende, svækket)* .....	4,5 - 6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dosis**
Kimær gul feber denguevirus-serotype 4 (levende, svækket)* .....	4,5 - 6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dosis**

\*Produceret i Vero-celler ved rekombinant DNA-teknologi. Produktet indeholder genetisk modificerede organismer (GMO'er).

\*\*CCID<sub>50</sub>: 50 % infektionsdosis i cellekultur.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3 LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

Inden rekonstitution er vaccinen et hvidt, homogent, frysetørret pulver med mulig tilbagetrækning ved basen (mulig ringformet sammenklumpning).

Solvensen er en klar, farveløs opløsning.

## 4 KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Dengvaxia er indiceret til forebyggelse af denguefeber forårsaget af denguevirus-serotyperne 1, 2, 3 og 4 hos personer i alderen fra 9 til 45 år med denguevirusinfektion i anamnesen, og som bor i endemiske områder (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Anvendelse af Dengvaxia skal ske ifølge officielle anbefalinger.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

*Børn og voksne i alderen fra 9 til 45 år*

Vaccinationsprogrammet består af 3 injektioner af én rekonstitueret dosis (0,5 ml), som skal administreres med 6 måneders mellemrum.

*Anden pædiatrisk population*

Dengvaxia bør ikke anvendes til børn under 9 år (se pkt. 4.8).

Hos vaccinerede børn i alderen fra 2 til 8 år uden tidligere dengueinfektion viste langsigtede sikkerhedsopfølgingsdata en øget risiko for denguefeber, der medførte hospitalsindlæggelse, herunder klinisk alvorlig dengueinfektion. Eksisterende data er ikke tilstrækkelige til at bekræfte sikkerhed og virkning hos børn, der er under 9 år, og som tidligere har været inficeret med denguevirus.

### Administration

Før vaccination skal tidligere infektion med denguefeber bedømmes ud fra denguefeber i anamnesen bekræftet af et laboratorium eller ved relevant serotestning (se pkt. 4.4).

Immunisering bør foretages ved subkutan (s.c.) injektion, helst i overarmen i deltamuskelregionen.

Må ikke injiceres intravaskulært.

For instruktioner om rekonstitution af Dengvaxia før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, eller efter tidligere administration af Dengvaxia eller en vaccine, som indeholder de samme komponenter.
- Personer med medfødt eller erhvervet cellemedieret immundefektsygdom, herunder immunosuppressive behandlinger, såsom kemoterapi eller høje doser af systemiske kortikosteroider (f.eks. 20 mg eller 2 mg/kg prednison i 2 uger eller mere) inden for 4 uger før vaccination.
- Personer med symptomatisk HIV-infektion eller med asymptomatisk HIV-infektion, når det er ledsaget af tegn på svækket immunfunktion.
- Gravide kvinder (se pkt. 4.6).
- Ammende kvinder (se pkt. 4.6).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Beskyttelse

Det er muligt, at et beskyttende immunrespons på Dengvaxia ikke opnås hos alle vaccinerede personer. Det anbefales at fortsætte personlige beskyttelsesforanstaltninger mod myggestik efter vaccination.

#### Særlige patientgrupper

*Personer, som ikke tidligere har været inficeret med denguevirus, eller for hvem denne information ikke kendes*

Personer, som ikke tidligere har været inficeret med denguevirus, eller for hvem denne information ikke kendes, bør ikke vaccineres, da der er set en øget risiko for indlæggelse pga. denguefeber samt klinisk alvorlig denguefeber (hovedsageligt grad 1 eller 2 hæmoragisk denguefeber) hos disse personer under den langsigtede opfølgning på kliniske studier (se pkt. 4.8).

I tilfælde af manglende dokumentation for denguefeber i anamnesen skal tidligere infektion med denguefeber bekræftes ved serotestning før vaccination. For at undgå falsk positive bør der kun anvendes testmetoder, der i tilstrækkelig grad kan teste for specificitet og krydsreaktivitet baseret på lokal sygdoms epidemiologi.

### *Rejsende*

Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed, immunogenicitet eller virkning, som understøtter vaccination af personer, der bor i ikke-endemiske områder og rejser til endemiske områder. Derfor kan vaccination af disse personer ikke anbefales.

### *Udbrud*

Dengvaxia må ikke anvendes i forbindelse med et udbrud af denguefeber i ikke-endemiske områder.

### *Andet*

Administration af Dengvaxia skal udskydes hos personer, der lider af moderat til svær feber eller akut sygdom.

Personens anamnese (i særdeleshed tidligere vaccinationer og mulige bivirkninger, som forekom efter vaccination) skal gennemgås inden vaccination.

Passende lægebehandling og overvågning skal altid være let tilgængelig i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Synkope (besvimelse) kan opstå efter eller endda før enhver vaccination som en psykogen reaktion på injektion. Der skal være taget forholdsregler med henblik på forebyggelse af fald og behandling af besvimelsesreaktioner.

Fertile kvinder skal anvende effektiv antikonception i mindst en måned efter hver dosis (se pkt. 4.6).

Dengvaxia må under ingen omstændigheder injiceres intravaskulært.

### *Sporbarhed*

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

For patienter, som får behandling med immunglobuliner eller blodprodukter, som indeholder immunglobuliner, såsom blod eller plasma, anbefales det at vente mindst 6 uger og helst 3 måneder efter behandlingsafslutning inden administration af Dengvaxia for at undgå neutralisering af de svækkede vira i vaccinen.

Dengvaxia må ikke administreres til personer, som får immunosuppressive behandlinger, såsom kemoterapi eller høje doser af systemiske kortikosteroider inden for 4 uger inden vaccination (se pkt. 4.3).

Da der ikke foreligger data vedrørende samtidig administration af Dengvaxia vaccine med andre vacciner hos patienter på 9 år og derover, anbefales samtidig brug af Dengvaxia med andre vacciner ikke.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Dyrestudier indikerede hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er utilstrækkelige data for anvendelse af Dengvaxia til gravide kvinder. Disse data er ikke tilstrækkelige til at konkludere, at Dengvaxia ikke har en effekt på graviditet, embryo-føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling.

Dengvaxia er en levende, svækket vaccine. Derfor er Dengvaxia kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv prævention i mindst en måned efter hver dosis.

## Amning

Dyrestudier indikerede hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår amning. Der er meget begrænset erfaring vedrørende udskillelse af denguevirus i modermælk.

Da Dengvaxia er en levende, svækket vaccine, og der er meget begrænset erfaring fra data efter markedsføring med Dengvaxia hos ammende kvinder, er vaccinen kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

## Fertilitet

Ingen specifikke studier er blevet udført vedrørende fertilitet.

Dyrestudier indikerede ingen skadelige virkninger, hvad angår fertilitet hos hunner (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Dengvaxia påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### a. Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Hos personer i alderen fra 9 til 45 år var de hyppigst rapporterede reaktioner, uanset dengue-serostatus inden vaccination, hovedpine (54 %), smerter ved injektionsstedet (49 %), utilpashed (44 %), myalgi (43 %), asteni (34 %) og feber (16 %).

Bivirkninger forekom inden for 3 dage efter vaccination med undtagelse af feber, som forekom inden for 14 dage efter injektion. Bivirkningerne var som regel af let til moderat sværhedsgrad og af kort varighed (0 til 3 dage).

Systemiske bivirkninger havde tendens til at være mindre hyppige efter den anden og tredje injektion af Dengvaxia sammenlignet med den første injektion.

Allergiske reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, er meget sjældent blevet rapporteret.

Samlet set blev de samme bivirkninger observeret hos dengue-seropositive personer, men med en lavere hyppighed.

#### b. Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er angivet i henhold til følgende hyppighed:

Meget almindelig:  $\geq 1/10$

Almindelig:  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$

Ikke almindelig:  $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$

Sjælden:  $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$

Meget sjælden:  $< 1/10.000$

Bivirkninger indsamlet inden for 28 dage efter en injektion under kliniske studier hos en reaktogenicitet-undergruppe bestående af 1.306 voksne og 3.067 børn i alderen fra 9 til 45 år samt bivirkninger observeret under kommerciel anvendelse vises i

**Tabel 1:** Bivirkninger fra kliniske studier og rapporteret under kommerciel anvendelse hos børn (i alderen fra 9 til 17 år)

for børn i alderen fra 9 til 17 år og i **Tabel 2** for voksne i alderen fra 18 til 45 år.

**Tabel 1: Bivirkninger fra kliniske studier og rapporteret under kommerciel anvendelse hos børn (i alderen fra 9 til 17 år)**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Sjælden	Infektioner i øvre luftveje
<b>Immunsystemet</b>	Meget sjælden	Allergiske reaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner*
<b>Nervesystemet</b>	Meget almindelig	Hovedpine
	Sjælden	Svimmelhed
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Sjælden	Orofaryngealsmerter Hoste Rhinoré
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Sjælden	Kvalme
<b>Hud og subkutane væv</b>	Ikke almindelig	Urticaria
	Sjælden	Udslæt
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Meget almindelig	Myalgi
	Sjælden	Smerter i nakken
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Meget almindelig	Smerter ved injektionsstedet Utilpashed Asteni Feber
	Almindelig	Reaktioner ved injektionsstedet (erytem, hævelse)
	Ikke almindelig	Reaktioner ved injektionsstedet (hæmatom, pruritus) Forhærdning ved injektionsstedet

\* Bivirkninger fra spontan rapportering.

**Tabel 2: Bivirkninger fra kliniske studier og rapporteret under kommerciel anvendelse hos voksne (i alderen fra 18 til 45 år)**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Ikke almindelig	Infektioner i øvre luftveje Nasofaryngitis
<b>Blod og lymfesystem</b>	Ikke almindelig	Lymfadenopati
<b>Immunsystemet</b>	Meget sjælden	Allergiske reaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner*
<b>Nervesystemet</b>	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Ikke almindelig	Orofaryngealsmerter Hoste
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Ikke almindelig	Kvalme Mundtørhed
<b>Hud og subkutane væv</b>	Ikke almindelig	Udslæt Udbredt udslæt
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Meget almindelig	Myalgi
	Ikke almindelig	Smerter i nakken Artralgi
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Meget almindelig	Smerter ved injektionsstedet Utilpashed Asteni
	Almindelig	Feber Reaktioner ved injektionsstedet (erytem, hæmatom, hævelse, pruritus)
	Ikke almindelig	Forhærdning ved injektionsstedet Varme på injektionsstedet Kuldegysninger Træthed

\* Bivirkninger fra spontan rapportering.

### c. Indlæggelse og/eller klinisk alvorlig denguefeber i langsigtet opfølgning af sikkerhedsdata

I en eksplorativ analyse af den langsigtede opfølgning fra den første injektion i tre studier vedrørende effekt blev der set en øget risiko for indlæggelse pga. denguefeber, herunder klinisk alvorlig denguefeber (hovedsageligt grad 1 eller 2 hæmoragisk denguefeber [WHO 1997]) hos vaccinerede personer uden tidligere denguevirusinfektion. Over en periode på 6 år var risikoen for alvorlig dengueinfektion, hos personer uden tidligere dengueinfektion, øget med 2,41 gange (95% KI: 0,50; 11,75) hos personer i alderen 9-16, som var vaccineret med Dengvaxia sammenlignet med ikke-vaccinerede personer i samme aldersgruppe. Hos personer på 9 år eller ældre blev det skønnet, at der under 6 års opfølgning efter vaccination kunne forekomme cirka 5 yderligere tilfælde af indlæggelse for denguefeber eller 3 yderligere tilfælde af klinisk alvorlig denguefeber per 1.000 vaccinerede personer uden tidligere denguevirusinfektion. Estimerer fra den langsigtede analyse antyder, at start af den øgede risiko hovedsageligt var i det 3. år efter den første injektion.

Denne øgede risiko blev ikke set hos personer, som tidligere havde været inficeret med denguevirus, idet det blev estimeret, at 16 tilfælde af indlæggelse for denguefeber eller 4 tilfælde af alvorlig denguefeber kunne forebygges per 1.000 vaccinerede personer med tidligere denguevirusinfektion i de første 6 års opfølgning efter den første injektion.

De ovennævnte estimeringer for en 6-årig periode stammer fra data fra de pivotale kliniske studier i lande med en særlig seroprævalens af dengue og den epidemiologiske situation. Disse tal kan muligvis ikke ekstrapoleres til andre områder med særlig seroprævalens og epidemiologisk situation.

#### d. Pædiatrisk population

##### *Pædiatriske data hos personer i alderen fra 9 til 17 år*

En højere hyppighed (meget almindelig) af feber er blevet set hos den pædiatriske population end hos voksne (almindelig).

Urticaria (ikke almindelig) blev kun rapporteret hos personer i alderen fra 9 til 17 år (ingen hos voksne).

##### *Pædiatriske data hos personer på under 9 år, dvs. uden for aldersindikationen*

Reaktogenicitets-undergruppen af personer under 9 år inkluderer 2.960 personer, som følger: 1.287 personer under 2 år, 905 personer i alderen fra 2 til 5 år og 768 personer i alderen fra 6 til 8 år.

Hos personer i alderen fra 2 til 8 år, sammenlignet med personer over 9 år, blev erytem og hævelse ved injektionsstedet rapporteret hyppigere (hyppighed: meget almindelig) og følgende bivirkninger blev yderligere rapporteret (hyppighed: ikke almindelig): blødning ved injektionsstedet, nedsat appetit og opkastning.

Hos personer i alderen fra 2 til 8 år viste langsigtede opfølgingsdata en øget risiko for denguefeber, som krævede indlæggelse, herunder klinisk alvorlig denguefeber, hos vaccinerede personer uden tidligere dengueinfektion.

Hos personer under 2 år var de hyppigst rapporterede bivirkninger efter enhver injektion af Dengvaxia, feber, irritabilitet, manglende appetit, abnorm gråd og ømhed ved injektionsstedet.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Ingen tilfælde af overdosering er blevet indberettet.

## **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, virusvacciner, ATC-kode: J07BX/Endnu ikke tildelt

#### 1. Virkningsmekanisme

Dengvaxia indeholder levende, svækkede vira. Efter administration replikerer viraene lokalt, og fremkalder neutraliserende antistoffer og cellemedierede immunrespons mod de fire denguevirus-serotyper (se detaljerede oplysninger nedenfor, underafsnit 3 ”immunogenicitet”).

#### 2. Klinisk virkning

Den kliniske effekt af Dengvaxia blev vurderet i 3 studier: et understøttende fase IIb effektstudie (CYD23) i Thailand, 2 store, pivotale fase III hovedstudier vedrørende effekt, CYD14 i Asien (Indonesien, Malaysia, Filippinerne, Thailand, Vietnam) og CYD15 i Latinamerika (Brasilien, Colombia, Honduras, Mexico, Puerto Rico).

Kontrolgruppen i denguestudierne var defineret som personer, der modtog mindst én injektion med placebo eller komparator-vaccine.



I fase IIb studiet blev i alt 4.002 personer i alderen fra 4 til 11 år randomiseret til at få Dengvaxia eller en kontrol, uanset tidligere dengueinfektion. Effekt hos personer i alderen 9 til 11 år blev bedømt hos 1.554 personer (1.032 i vaccinegruppen og 522 i kontrolgruppen).

I de 2 pivotale fase III studier (CYD14 og CYD15) blev i alt cirka 31.000 personer i alderen 2 til 16 år randomiseret til at få enten Dengvaxia eller placebo, uanset tidligere dengueinfektion. Effekt hos personer på 9 år eller derover blev vurderet hos i alt 17.230 personer, som fik Dengvaxia (3.316 personer i CYD14 og 13.914 personer i CYD15) og 8.596 personer, som fik placebo (1.656 i CYD14 og 6.940 i CYD15).

Ved starten af CYD14 og CYD15 studierne var seroforekomsten af denguevirus for den samlede population på studiecentrene fra 52,8 %-81,1 % i CYD14 (Asien-Stillehavet) og 55,7 %-92,7 % i CYD15 (Latinamerika).

Effekt blev vurderet i en aktiv fase på 25 måneder, hvorunder overvågning blev foretaget med henblik på at maksimere detektion af alle symptomatiske virologisk bekræftede tilfælde af denguevirus (VCD) uanset sværhedsgrad. Den aktive detektion af symptomatiske denguetilfælde begyndte på dagen for den første injektion og varede, indtil alle personer var blevet fulgt i mindst 13 måneder efter den tredje injektion. Denne fase inkluderer derfor observationsperioden for det primære effektmål fra 28 dage efter den tredje injektion indtil slutningen af den aktive fase.

For det primære effektmål blev forekomsten af symptomatiske tilfælde af VCD i perioden på 12 måneder fra 28 dage efter den tredje injektion sammenlignet med kontrolgruppen.

Der blev udført eksplorative analyser af vaccineeffekt ud fra dengue-serostatus, som blev målt med plaquereduktions-neutraliseringstesten (PRNT) ved *baseline* (inden den første injektion) i immunogenicitetsundergrupperne med hver 2.000 personer i CYD14 og CYD15 og 300 personer i CYD23. Af de 2.930 personer i alderen 9-16 år i denne undergruppe (ca. 80%), som var seropositive for denguefeber ved *baseline*, fik 1.974 personer vaccinen (901 personer i CYD14 og 1.073 i CYD15) og 956 personer fik placebo (444 i CYD14 og 512 i CYD15) (se også underafsnit 3).

### 2.1 Data om klinisk effekt hos personer i alderen fra 9 til 16 år i endemiske områder, enhver serostatus ved baseline

Resultater for Vaccineeffekt (VE) i henhold til det primære effektmål (tilfælde af symptomatisk VCD, som forekommer i perioden på 12 måneder, startende 28 dage efter den tredje injektion) hos personer i alderen fra 9 til 16 år vises i **Tablet 3** (enhver serostatus ved *baseline*) for studie CYD14, CYD15 og CYD23.

**Tabel 3: VE mod symptomatisk VCD tilfælde i perioden på 12 måneder startende 28 dage efter den tredje injektion forårsaget af hvilken som helst af de 4 serotyper hos personer i alderen fra 9 til 16 år (enhver serostatus ved *baseline*)**

	CYD14		CYD15		CYD23		Samlede CYD14+CYD15		Samlede* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe
<b>Tilfælde / personår</b>	34/3.199	55/1.585	185/ 12.458	236/6.157	6/1.033	10/514	219/15.657	291/ 7.742	225/16.690	301/8.256
<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: antal personer per studie

Tilfælde: Antal personer med mindst én symptomatisk virologisk bekræftet dengueepisode i perioden under betragtning.

Personår: den samlede tid personer var udsat for risiko (i år) under studiet.

KI: Konfidensinterval.

\*De samlede resultater af CYD14, 15 og 23 skal tolkes med forsigtighed på grund af forskelle i testen til bekræftelse af denguevirus samt definitionen af akut febersygdom i henholdsvis CYD14/15 og CYD23.

Hos personer i alderen fra 9 til 16 år blev effekten af Dengvaxia mod virologisk bekræftede tilfælde af denguevirus (VCD) forårsaget af hvilken som helst af de 4 serotyper påvist i alle tre studier, CYD14, CYD15 og CYD23 (se **Tabel 3**).

Vaccineeffekt (VE) mod symptomatisk VCD, alvorlig VCD og VCD medførende indlæggelse, i perioden på 25 måneder efter den første injektion, hvilket var sekundære formål for personer i alderen fra 9 til 16 år, vises i **Tabel 4** for enhver serostatus ved *baseline* for studie CYD14, CYD15 og CYD23. For alvorlige tilfælde af VCD blev to typer effektmål taget i betragtning: tilfælde af VCD, som var klinisk alvorlige, og tilfælde af VCD, som opfyldte WHO's 1997 kriterier for hæmragisk denguefeber (*Dengue Hemorrhagic Fever, DHF*).

Vaccineeffekt blev påvist for disse effektmål i CYD14 og CYD15 (se **Tabel 4**).

Vaccineeffekten mod symptomatisk VCD er moderat for serotype 1 og 2 og højere for serotype 3 og 4 (se **Tabel 4**).

**Tabel 4: VE mod symptomatisk eller alvorlig VCD eller VCD medførende indlæggelse, i perioden på 25 måneder efter den første injektion hos personer i alderen fra 9 til 16 år (enhver serostatus ved *baseline*)**

	CYD14 VE % (95 % KI) N=4.972	CYD15 VE % (95 % KI) N=20.854	Samlede CYD14+CYD15 VE % (95 % KI) N=25.826	CYD23 VE % (95 % KI) N = 1.554	Samlede* CYD14+CYD15+CYD23 VE % (95 % KI) N = 27.380
<b>Symptomatisk VCD</b>					
Enhver serotype	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)
Serotype 1	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)
Serotype 2	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)
Serotype 3	69,5 (31,9; 87,0)	74,2 (63,9; 81,7)	73,6 (64,4; 80,4)	-1,2 (-5870,2; 94,7)	73,0 (63,7; 79,9)
Serotype 4	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)
VCD der medfører indlæggelse <sup>†</sup>	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)
Klinisk alvorlige tilfælde af VCD <sup>†</sup>	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)
DHF der opfylder ethvert WHO kriterium	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: antal personer per studie

KI: Konfidensinterval.

VE er beregnet ved brug af incidenstæthed (tilfælde pr. 100 personår i risikogruppen)

\*De samlede resultater af CYD14, 15 og 23 skal tolkes med forsigtighed på grund af forskelle i testen til bekræftelse af denguevirus og definitionen af akut febersygdom mellem CYD14/15 og CYD23.

<sup>†</sup>Effekten mod tilfælde af VCD medførende indlæggelse og alvorlig VCD var ikke et primært formål, og *cut-off* værdierne for statistisk signifikans var ikke forudspecificeret.

## 2.2. Kliniske effektdata for personer i alderen 9 til 16 år i endemiske områder, dengue-seropositive ved *baseline*

Resultater for Vaccineffekt (VE) i henhold til eksplorative analyser af tilfælde af symptomatisk VCD, som forekommer i perioden på 12 måneder startende 28 dage efter den tredje injektion hos personer i alderen fra 9 til 16 år, som er seropositive ved *baseline*, vises i **Tabel 35** for immunogenicitetsundergrupperne i studie CYD14, CYD15 og CYD23.

**Tabel 5: VE mod symptomatiske VCD tilfælde i perioden på 12 måneder startende 28 dage efter den tredje injektion forårsaget af hvilken som helst af de 4 serotyper hos personer i alderen fra 9 til 16 år (seropositive for denguefeber ved *baseline*)**

	CYD14		CYD15		CYD23		Samlede CYD14+CYD15		Samlede * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe
<b>Tilfælde / personår</b>	4/471	9/241	7/1.002	17/472	0/55	0/19	11/1.473	26/713	11/1.528	26/732
<b>VE % (95%KI)</b>	77,2 (18,3; 94,9)		80,6 (50,7; 93,2)		IB		79,4 (58,4; 89,8)		79,4 (58,4; 89,8)	

N: antal personer per studie

Tilfælde: antal personer med mindst én symptomatisk virologisk bekræftet dengueepisode i perioden under betragtning.

Personår: den samlede tid personer var udsat for risiko (i år) under studiet.

KI: konfidensinterval.

IB: Ikke beregnet (manglende tilfælde i vaccine- og kontrolgruppe gør det ikke muligt at beregne VE eller KI)

\* De samlede resultater af CYD14, 15 og 23 skal tolkes med forsigtighed på grund af forskelle i testen til bekræftelse af denguevirus og definitionen af akut febersygdom mellem CYD14/15 og CYD23.

Vaccineeffekt (VE) mod symptomatisk VCD i perioden på 25 måneder efter den første injektion hos personer i alderen 9 til 16 år, som var dengue-seropositive ved *baseline* og i immunogenicitetsundergruppen for samlede CYD14 + CYD15+CYD23 skønnes at være 81,9 % (95 % KI: 67,2; 90,0).

Hos personer i alderen 9 til 16 år, som var dengue-seropositive ved *baseline* (immunogenicitetsundergruppe), blev der rapporteret et tilfælde af klinisk alvorligt VCD og et tilfælde af WHO DHF VCD i perioden på 25 måneder efter den første injektion i kontrolgruppen i hvert af de enkelte studier (CYD14 og CYD15) *versus* ingen tilfælde i vaccinegruppen. I kontrolgruppen blev der rapporteret fire tilfælde af VCD, der medførte indlæggelse, i CYD14 og to tilfælde af VCD, der medførte indlæggelse i CYD15, *versus* ingen rapporterede tilfælde i vaccinegruppen. Disse data er inkonklusive på grund af det lave antal tilfælde i immunogenicitetsundergruppen. Ekstrapoleret vaccineeffekt (1- *Hazard Ratio*), som blev opnået i en eksplorativ analyse (samlede CYD14 + CYD15 + CYD23) i perioden på 25 måneder efter den første injektion, skønnes at være 89,2 % (95 % KI: 78,5; 94,6) for VCD, der medfører indlæggelse og 95,3 % (95 % KI: 68,9; 99,3) for alvorlig VCD.

### 2.3 Kliniske effektdata for personer i alderen fra 17 til 45 år i endemiske områder

Ingen studier vedrørende klinisk effekt er blevet udført hos personer i alderen fra 17 til 45 år fra endemiske områder. Den kliniske effekt af vaccinen er baseret på *bridging* af immunogenicitetsdata (se nedenfor i pkt. 3.2).

### 2.4 Andre pædiatriske data fra effektstudier med personer i alderen 2 til 8 år, dvs. uden for aldersindikationen

Effekt hos personer på 2 til 8 år blev vurderet hos 2.443 personer (1.634 i vaccinegruppen og 809 i kontrolgruppen) i fase IIb studiet og hos 5.300 personer (3.532 personer i vaccinegruppen og 1.768 i kontrolgruppen) i det pivotale fase III studie (CYD14). Vaccineeffekt mod symptomatisk VCD, alvorlig VCD eller VCD, der medførte indlæggelse i perioden på 12 måneder startende 28 dage efter den tredje injektion forårsaget af hvilken som helst serotype (samlede CYD14+CYD23), var henholdsvis 42,2 % (95 % KI: 30,6; 51,8), 45,1 % (95 % KI: 29,3; 76,7) og 47,6 % (95 % KI: 23,7; 64,0).

### 2.5 Langtidsbeskyttelse

I en periode på 6 år efter den første injektion skønnes den ekstrapolerede vaccineeffekt (1-*Hazard Ratio*)\*100 (opnået i en eksplorativ analyse) hos personer i alderen 9 år og derover med tidligere

dengueinfektion at være 80 % (95 % KI: 69; 87) for VCD, der medførte indlæggelse, og 84 (95 % KI: 61; 94) for alvorlig VCD.

### 3. Immunogenicitet

Under den kliniske udvikling blev der indsamlet immunogenicitetsdata hos i alt cirka 5.700 personer i alderen fra 9 måneder til 60 år, som fik mindst én injektion med vaccinen.

Blandt disse 5.700 personer fik i alt 3.104 personer i alderen fra 9 til 45 år fra endemiske områder mindst én injektion med Dengvaxia. De fleste af personerne var i alderen fra 9 til 17 år (n=2.810).

Under den kliniske udvikling blev neutraliserende antistof-titre målt for hver serotype med plaquereduktions-neutraliseringstesten (PRNT) og vist som geometrisk gennemsnitstyre (GMT'er). Studier vedrørende effekt har påvist en forbindelse mellem niveauerne af geometriske gennemsnitstyre (GMT'er) efter 3. injektion og sygdomssandsynligheden.

Højere titre efter 3. injektion er forbundet med en lavere risiko for denguefeber og højere vaccineeffekt, omend der ikke er blevet etableret et immunologisk korrelat for beskyttelse.

I følgende tabeller var dengue-serostatus ved *baseline* (inden den første injektion) defineret som:

- Dengue-seropositivitet, hvis PRNT50 titre  $\geq 10$  [1/fortyndet] (den nedre grænse for kvantificering, LLOQ) mod mindst en serotype.
- Dengue-seronegativitet, hvis PRNT50 titre < den nedre grænse for kvantificering mod hver af de 4 serotyper.

#### 3.1. Immunogenicitetsdata for personer i alderen fra 9 til 17 år i endemiske områder

GMT'er efter 3. dosis hos personer i alderen fra 9 til 16 år i CYD14 og CYD15 vises i **Tabel 6**.

**Tabel 6: Immunogenicitet for dengue-seropositive personer i alderen fra 9 til 16 år i CYD14 og CYD15 fra endemiske områder**

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)
<b>CYD14</b>	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)
<b>CYD15</b>	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: antal personer med tilgængelige antistof-titre for det relevante effektmål

Dengue-seropositive personer er personer med titre over eller svarende til LLOQ (nedre grænse for kvantificering) mod mindst en dengue-serotype ved *baseline*

KI: Konfidensinterval

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

CYD15: Brasilien, Colombia, Honduras, Mexico, Puerto Rico.

#### 3.2. Immunogenicitetsdata for personer i alderen fra 18 til 45 år i endemiske områder

Immunogeniciteten af den endelige formulering af CYD denguevaccinen hos voksne i alderen 18 til 45 år i endemiske områder blev vurderet i 3 studier, der allesammen blev udført i Stillehavsområdet (CYD22 i Vietnam, CYD28 i Singapore og CYD47 i Indien).

GMT'erne efter dosis 3 hos personer i alderen fra 18 til 45 år vises i **Tabel 7**.

**Tabel 7: Immunogenicitet for dengue-seropositive personer i alderen fra 18 til 45 år fra endemiske områder**

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (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; 1211)	80,7 (613; 106)	413 (331; 516)

N: Antal personer med tilgængelige antistof-titre for det relevante effektmål

Dengue-seropositive personer er personer med titre over eller svarende til LLOQ (nedre grænse for kvantificering) mod mindst en dengue-serotype ved *baseline*

KI: Konfidensinterval

CYD28: Lav-endemisk land

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapore; CYD47: Indien;

*Bridging* af effekt er baseret på ovenstående tilgængelige data og samlede resultater.

Immunogenicitetsdata, som foreligger fra studier hos voksne i alderen fra 18 til 45 år i endemiske regioner viser, at GMT'er efter 3. injektion mod hver serotype generelt er højere hos voksne end hos børn og unge i CYD14 og CYD15. Beskyttelse forventes derfor hos voksne i endemiske områder, omend det faktiske omfang af effekt, sammenlignet med beskyttelse observeret hos børn og unge, ikke er kendt.

### 3.3. Langvarig persistens af antistoffer

En reduktion i GMT'er for alle 4 serotyper blev observeret et år efter den tredje injektion. GMT'er stabiliseredes derefter i løbet af de næste 2 til 4 år og forblev overlegen i forhold til GMT'er inden vaccination. GMT-niveauer afhænger af alder og dengue-serostatus ved *baseline*.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ikke blevet udført farmakokinetiske studier med Dengvaxia.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra toksicitet efter gentagne doser, herunder vurdering af lokal tolerance og et toksikologiprogram for udvikling og reproduktion. Der sås ingen ekskretion af Dengvaxia RNA i et fordelings- og ekskretionsstudie, så der er ingen risiko for spredning til miljøet eller overførsel fra vacciner. Et neurovirulensstudie viser, at CYD denguevaccine ikke er neurotoksisk.

## 6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Pulver:

Essentielle aminosyrer, herunder phenylalanin

Ikke-essentielle aminosyrer  
Argininhydrochlorid  
Saccharose  
Trehalosedihydrat  
Sorbitol (E420)  
Trometamol  
Urea

Solvens:

Natriumchlorid  
Vand til injektionsvæsker

## **6.2 Uforligeligheder**

Dengvaxia må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år

Efter rekonstitution med det medfølgende solvens skal Dengvaxia anvendes med det samme.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af Dengvaxia, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

- Pulver (1 dosis) i hætteglas (Type-I glas), med en prop (halobutyl) og aftagelig hætte (aluminium, polypropylen) + 0,5 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte (Type-I glas), med en stempelprop (halobutyl) og en vippehætte (elastomer) med 2 separate kanyler.

Pakningsstørrelse: 1 stk. eller 10 stk.

- Pulver (1 dosis) i hætteglas (Type-I glas), med en prop (halobutyl) og en aftagelig hætte (aluminium, polypropylen) + 0,5 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte (Type-I glas), med en stempelprop (halobutyl) og en vippehætte (elastomer).

Pakningsstørrelse: 1 stk. eller 10 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kontakt med desinfektionsmidler skal undgås, da det kan inaktivere viraene i vaccinen.

Dengvaxia skal rekonstitueres inden administration.

Dengvaxia rekonstitueres ved at overføre al solvens (0,4 % natriumchloridopløsning) i den medfølgende fyldte injektionssprøjte med blå etikette til hætteglasset med frysetørret pulver med en gulgrøn aftagelig hætte.

1. Sæt en steril kanyle på den fyldte injektionssprøjte til overførsel af solvens.
2. Overfør hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte til hætteglasset med pulver.
3. Vip forsigtigt indtil pulveret er helt opløst.

Suspensionen skal visuelt inspiceres inden administration. Efter rekonstitution er Dengvaxia en klar, farveløs væske, muligvis med hvide til gennemsigtige partikler (af endogen natur).

Efter pulveret er blevet helt opløst, trækkes en dosis på 0,5 ml af den rekonstituerede suspension op i den samme injektionssprøjte. En ny steril kanyle skal påsættes injektionssprøjten til injektion.

Efter rekonstitution med det medfølgende solvens skal Dengvaxia anvendes med det samme.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Frankrig

## **8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 12 december 2018

## **10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1 LÆGEMIDLETS NAVN

Dengvaxia, pulver og solvens til injektionsvæske, suspension i flerdosis beholdere.  
tetravalent denguevaccine (levende, svækket).

## 2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Efter rekonstitution indeholder én dosis (0,5 ml):

Kimær gul feber denguevirus-serotype 1 (levende, svækket)* .....	4,5 - 6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dosis**
Kimær gul feber denguevirus-serotype 2 (levende, svækket)* .....	4,5 - 6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dosis**
Kimær gul feber denguevirus-serotype 3 (levende, svækket)* .....	4,5 - 6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dosis**
Kimær gul feber denguevirus-serotype 4 (levende, svækket)* .....	4,5 - 6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dosis**

\*Produceret i Vero-celler ved rekombinant DNA-teknologi. Produktet indeholder genetisk modificerede organismer (GMO'er).

\*\*CCID<sub>50</sub>: 50 % infektionsdosis i cellekultur.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3 LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

Inden rekonstitution er vaccinen et hvidt, homogent, frysetørret pulver med mulig tilbagetrækning ved basen (mulig ringformet sammenklumpning).

Solvensen er en klar, farveløs opløsning.

## 4 KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Dengvaxia er indiceret til forebyggelse af denguefeber forårsaget af denguevirus-serotyperne 1, 2, 3 og 4 hos personer i alderen fra 9 til 45 år med denguevirusinfektion i anamnesen, og som bor i endemiske områder (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Anvendelse af Dengvaxia skal ske ifølge officielle anbefalinger.

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

#### *Børn og voksne i alderen fra 9 til 45 år*

Vaccinationsprogrammet består af 3 injektioner af én rekonstitueret dosis (0,5 ml), som skal administreres med 6 måneders mellemrum.

#### *Anden pædiatrisk population*

Dengvaxia bør ikke anvendes til børn under 9 år (se pkt. 4.8).

Hos vaccinerede børn i alderen fra 2 til 8 år uden tidligere dengueinfektion viste langsigtede sikkerhedsopfølgingsdata en øget risiko for denguefeber, der medførte hospitalsindlæggelse, herunder klinisk alvorlig dengueinfektion. Eksisterende data er ikke tilstrækkelige til at bekræfte sikkerhed og virkning hos børn, der er under 9 år, som tidligere har været inficeret med denguevirus.

### Administration

Før vaccination skal tidligere infektion med denguefeber bedømmes ud fra denguefeber i anamnesen bekræftet af et laboratorium eller ved relevant serotestning (se pkt. 4.4).

Immunisering bør foretages ved subkutan (s.c.) injektion, helst i overarmen i deltamuskelregionen.

Må ikke injiceres intravaskulært.

For instruktioner om rekonstitution af Dengvaxia før administration, se pkt. 6.6.

## 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller efter tidligere administration af Dengvaxia eller en vaccine, som indeholder de samme komponenter.
- Personer med medfødt eller erhvervet cellemedieret immundefektsygdom, herunder immunosuppressive behandlinger, såsom kemoterapi eller høje doser af systemiske kortikosteroider (f.eks. 20 mg eller 2 mg/kg prednison i 2 uger eller mere) inden for 4 uger før vaccination.
- Personer med symptomatisk HIV-infektion eller med asymptomatisk HIV-infektion, når det er ledsaget af tegn på svækket immunfunktion.
- Gravide kvinder (se pkt. 4.6).
- Ammende kvinder (se pkt. 4.6).

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Beskyttelse

Det er muligt, at et beskyttende immunrespons på Dengvaxia ikke opnås hos alle vaccinerede personer. Det anbefales at fortsætte personlige beskyttelsesforanstaltninger mod myggestik efter vaccination.

## Særlige patientgrupper

*Personer, som ikke tidligere har været inficeret med denguevirus, eller for hvem denne information ikke kendes*

Personer, som ikke tidligere har været inficeret med denguevirus, eller for hvem denne information ikke kendes, bør ikke vaccineres, da der er set en øget risiko for indlæggelse pga. denguefeber samt klinisk alvorlig denguefeber (hovedsageligt grad 1 eller 2 hæmoragisk denguefeber) hos disse personer under den langsigtede opfølgning på kliniske studier (se pkt. 4.8).

I tilfælde af manglende dokumentation for denguefeber i anamnesen skal tidligere infektion med denguefeber bekræftes ved serotestning før vaccination. For at undgå falsk positive bør der kun anvendes testmetoder, der i tilstrækkelig grad kan teste for specificitet og krydsreaktivitet baseret på lokal sygdoms epidemiologi.

### *Rejsende*

Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed, immunogenicitet eller virkning, som understøtter vaccination af personer, der bor i ikke-endemiske områder og rejser til endemiske områder. Derfor kan vaccination af disse personer ikke anbefales.

### *Udbrud*

Dengvaxia må ikke anvendes i forbindelse med et udbrud af denguefeber i ikke-endemiske områder.

### *Andet*

Administration af Dengvaxia skal udskydes hos personer, der lider af moderat til svær feber eller akut sygdom.

Personens anamnese (i særdeleshed tidligere vaccinationer og mulige bivirkninger, som forekom efter vaccination) skal gennemgås inden vaccination.

Passende lægebehandling og overvågning skal altid være let tilgængelig i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Synkope (besvimelse) kan opstå efter eller endda før enhver vaccination som en psykogen reaktion på injektion. Der skal være taget forholdsregler med henblik på forebyggelse af fald og behandling af besvimelsesreaktioner.

Fertile kvinder skal anvende effektiv antikonception i mindst en måned efter hver dosis (se pkt. 4.6).

Dengvaxia må under ingen omstændigheder injiceres intravaskulært.

### *Sporbarhed*

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

For patienter, som får behandling med immunglobuliner eller blodprodukter, som indeholder immunglobuliner, såsom blod eller plasma, anbefales det at vente mindst 6 uger og helst 3 måneder efter behandlingsafslutning inden administration af Dengvaxia for at undgå neutralisering af de svækkede vira i vaccinen.

Dengvaxia må ikke administreres til personer, som får immunosuppressive behandlinger, såsom kemoterapi eller høje doser af systemiske kortikosteroider inden for 4 uger inden vaccination (se pkt. 4.3).

Da der ikke foreligger data vedrørende samtidig administration af Dengvaxia vaccine med andre vacciner hos patienter på 9 år og derover, anbefales samtidig brug af Dengvaxia med andre vacciner ikke.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Dyrestudier indikerede hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er utilstrækkelige data for anvendelse af Dengvaxia til gravide kvinder. Disse data er ikke tilstrækkelige til at konkludere, at Dengvaxia ikke har en effekt på graviditet, embryo-føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling.

Dengvaxia er en levende, svækket vaccine. Derfor er Dengvaxia kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv prævention i mindst en måned efter hver dosis.

##### Amning

Dyrestudier indikerede hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår amning. Der er meget begrænset erfaring vedrørende udskillelse af denguevirus i modermælk.

Da Dengvaxia er en levende, svækket vaccine, og der er meget begrænset erfaring fra data efter markedsføring med Dengvaxia hos ammende kvinder, er vaccinen kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

##### Fertilitet

Ingen specifikke studier er blevet udført vedrørende fertilitet.

Dyrestudier indikerede ingen skadelige virkninger, hvad angår fertilitet hos hunner (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Dengvaxia påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### a. Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Hos personer i alderen fra 9 til 45 år var de hyppigst rapporterede reaktioner, uanset dengue-serostatus inden vaccination, hovedpine (54 %), smerter ved injektionsstedet (49 %), utilpashed (44 %), myalgi (43 %), asteni (34 %) og feber (16 %).

Bivirkninger forekom inden for 3 dage efter vaccination med undtagelse af feber, som forekom inden for 14 dage efter injektion. Bivirkningerne var som regel af let til moderat sværhedsgrad og af kort varighed (0 til 3 dage).

Systemiske bivirkninger havde tendens til at være mindre hyppige efter den anden og tredje injektion af Dengvaxia sammenlignet med den første injektion.

Allergiske reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, er meget sjældent blevet rapporteret.

Samlet set blev de samme bivirkninger observeret hos dengue-seropositive personer, men med en lavere hyppighed.

b. Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er angivet i henhold til følgende hyppighed:

Meget almindelig:  $\geq 1/10$

Almindelig:  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$

Ikke almindelig:  $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$

Sjælden:  $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$

Meget sjælden:  $< 1/10.000$

Bivirkninger indsamlet inden for 28 dage efter en injektion under kliniske studier hos en reaktogenicitet-undergruppe bestående af 1.306 voksne og 3.067 børn i alderen fra 9 til 45 år samt bivirkninger observeret under kommerciel anvendelse vises i

**Tabel 1:** Bivirkninger fra kliniske studier og rapporteret under kommerciel anvendelse hos børn (i alderen fra 9 til 17 år)

for børn i alderen fra 9 til 17 år og i **Tabel 2** for voksne i alderen fra 18 til 45 år.

**Tabel 1: Bivirkninger fra kliniske studier og rapporteret under kommerciel anvendelse hos børn (i alderen fra 9 til 17 år)**

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Sjælden	Infektioner i øvre luftveje
<b>Immunsystemet</b>	Meget sjælden	Allergiske reaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner*
<b>Nervesystemet</b>	Meget almindelig	Hovedpine
	Sjælden	Svimmelhed
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Sjælden	Orofaryngealsmerter Hoste Rhinoré
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Sjælden	Kvalme
<b>Hud og subkutane væv</b>	Ikke almindelig	Urticaria
	Sjælden	Udslæt
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Meget almindelig	Myalgi
	Sjælden	Smerter i nakken
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Meget almindelig	Smerter ved injektionsstedet Utilpashed Asteni Feber
	Almindelig	Reaktioner ved injektionsstedet (erytem, hævelse)
	Ikke almindelig	Reaktioner ved injektionsstedet (hæmatom, pruritus) Forhærdning ved injektionsstedet

\* Bivirkninger fra spontan rapportering.

**Tabel 2: Bivirkninger fra kliniske studier og rapporteret under kommerciel anvendelse hos voksne (i alderen fra 18 til 45 år)**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Ikke almindelig	Infektioner i øvre luftveje Nasofaryngitis
<b>Blod og lymfesystem</b>	Ikke almindelig	Lymfadenopati
<b>Immunsystemet</b>	Meget sjælden	Allergiske reaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner*
<b>Nervesystemet</b>	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Ikke almindelig	Orofaryngealsmerter Hoste
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Ikke almindelig	Kvalme Mundtørhed
<b>Hud og subkutane væv</b>	Ikke almindelig	Udslæt Udbredt udslæt
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Meget almindelig	Myalgi
	Ikke almindelig	Smerter i nakken Artralgi
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Meget almindelig	Smerter ved injektionsstedet Utilpashed Asteni
	Almindelig	Feber Reaktioner ved injektionsstedet (erytem, hæmatom, hævelse, pruritus)
	Ikke almindelig	Forhærdning ved injektionsstedet Varme på injektionsstedet Kuldegysninger Træthed

\* Bivirkninger fra spontan rapportering.

c. Indlæggelse og/eller klinisk alvorlig denguefeber i langsigtet opfølgning af sikkerhedsdata

I en eksplorativ analyse af den langsigtede opfølgning fra den første injektion i tre studier vedrørende effekt blev der set en øget risiko for indlæggelse pga. denguefeber, herunder klinisk alvorlig denguefeber (hovedsageligt grad 1 eller 2 hæmoragisk denguefeber [WHO 1997]) hos vaccinerede personer uden tidligere denguevirusinfektion. Over en periode på 6 år var risikoen for alvorlig dengueinfektion, hos personer uden tidligere dengueinfektion, øget med 2,41 gange (95% KI: 0,50; 11,75) hos personer i alderen 9-16, som var vaccineret med Dengvaxia sammenlignet med ikke-vaccinerede personer i samme aldersgruppe. Hos personer på 9 år eller ældre blev det skønnet, at der under 6 års opfølgning efter vaccination kunne forekomme cirka 5 yderligere tilfælde af indlæggelse for denguefeber eller 3 yderligere tilfælde af klinisk alvorlig denguefeber per 1.000 vaccinerede personer uden tidligere denguevirusinfektion. Estimerer fra den langsigtede analyse antyder, at start af den øgede risiko hovedsageligt var i det 3. år efter den første injektion.

Denne øgede risiko blev ikke set hos personer, som tidligere havde været inficeret med denguevirus, idet det blev estimeret, at 16 tilfælde af indlæggelse for denguefeber eller 4 tilfælde af alvorlig denguefeber kunne forebygges per 1.000 vaccinerede personer med tidligere denguevirusinfektion i de første 6 års opfølgning efter den første injektion.

De ovennævnte estimeringer for en 6-årig periode stammer fra data fra de pivotale kliniske studier i lande med en særlig seroprævalens af dengue og den epidemiologiske situation. Disse tal kan muligvis ikke ekstrapoleres til andre områder med særlig seroprævalens og epidemiologisk situation.

#### d. Pædiatrisk population

##### *Pædiatriske data hos personer i alderen fra 9 til 17 år*

En højere hyppighed (meget almindelig) af feber er blevet set hos den pædiatriske population end hos voksne (almindelig).

Urticaria (ikke almindelig) blev kun rapporteret hos personer i alderen fra 9 til 17 år (ingen hos voksne).

##### *Pædiatriske data hos personer på under 9 år, dvs. uden for aldersindikationen*

Reaktogenicitets-undergruppen af personer under 9 år inkluderer 2.960 personer, som følger: 1.287 personer under 2 år, 905 personer i alderen fra 2 til 5 år og 768 personer i alderen fra 6 til 8 år.

Hos personer i alderen fra 2 til 8 år, sammenlignet med personer over 9 år, blev erytem og hævelse ved injektionsstedet rapporteret hyppigere (hyppighed: meget almindelig) og følgende bivirkninger blev yderligere rapporteret (hyppighed: ikke almindelig): blødning ved injektionsstedet, nedsat appetit og opkastning.

Hos personer i alderen fra 2 til 8 år uden tidligere dengueinfektion viste langsigtede opfølgingsdata en øget risiko for denguefeber, som krævede indlæggelse, herunder klinisk alvorlig denguefeber, hos vaccinerede personer sammenlignet med ikke-vaccinerede personer.

Hos personer under 2 år var de hyppigst rapporterede bivirkninger efter enhver injektion af Dengvaxia feber, irritabilitet, manglende appetit, abnorm gråd og ømhed ved injektionsstedet.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Ingen tilfælde af overdosering er blevet indberettet.

## **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, virusvacciner, ATC-kode: J07BX/Endnu ikke tildelt

#### 1. Virkningsmekanisme

Dengvaxia indeholder levende, svækkede vira. Efter administration replikerer viraene lokalt, og fremkalder neutraliserende antistoffer og cellemedierede immunresponser mod de fire denguevirus-serotyper (se detaljerede oplysninger nedenfor, underafsnit 3 ”immunogenicitet”).

#### 2. Klinisk virkning

Den kliniske effekt af Dengvaxia blev vurderet i 3 studier: et understøttende fase IIb effektstudie (CYD23) i Thailand, 2 store, pivotale fase III hovedstudier vedrørende effekt, CYD14 i Asien (Indonesien, Malaysia, Filippinerne, Thailand, Vietnam) og CYD15 i Latinamerika (Brasilien, Colombia, Honduras, Mexico, Puerto Rico).

Kontrolgruppen i denguestudierne var defineret som personer, der modtog mindst én injektion med placebo eller komparator-vaccine.

I fase IIb studiet blev i alt 4.002 personer i alderen fra 4 til 11 år randomiseret til at få Dengvaxia eller en kontrol, uanset tidligere dengueinfektion. Effekt hos personer i alderen 9 til 11 år blev bedømt hos 1.554 personer (1.032 i vaccinegruppen og 522 i kontrolgruppen).

I de 2 pivotale fase III hovedstudier (CYD14 og CYD15) blev i alt cirka 31.000 personer i alderen 2 til 16 år randomiseret til at få enten Dengvaxia eller placebo, uanset tidligere dengueinfektion. Effekt hos personer på 9 år eller derover blev vurderet hos i alt 17.230 personer, som fik Dengvaxia (3.316 personer i CYD14 og 13.914 personer i CYD15) og 8.596 personer, som fik placebo (1.656 i CYD14 og 6.940 i CYD15).

Ved start af CYD14 og CYD15 studierne var seroforekomsten af denguevirus for den samlede population på studiecentrene fra 52,8 %-81,1 % i CYD14 (Asien-Stillehavet) og 55,7 %-92,7 % i CYD15 (Latinamerika).

Effekt blev vurderet i en aktiv fase på 25 måneder, hvorunder overvågning blev foretaget med henblik på at maksimere detektion af alle symptomatiske virologisk bekræftede tilfælde af denguevirus (VCD) uanset sværhedsgrad. Den aktive detektion af symptomatiske denguetilfælde begyndte på dagen for den første injektion og varede, indtil alle personer var blevet fulgt i mindst 13 måneder efter den tredje injektion. Denne fase inkluderer derfor observationsperioden for det primære effektmål fra 28 dage efter den tredje injektion indtil slutningen af den aktive fase.

For det primære effektmål blev forekomsten af symptomatiske tilfælde af VCD i perioden på 12 måneder fra 28 dage efter den tredje injektion sammenlignet med kontrolgruppen.

Der blev udført eksplorative analyser af vaccineeffekt ud fra dengue-serostatus, som blev målt med plaquereduktions-neutraliseringstesten (PRNT) ved *baseline* (inden den første injektion) i immunogenicitetsundergrupperne med hver 2.000 personer i CYD14 og CYD15 og 300 personer i CYD23. Af de 2.930 personer i alderen 9-16 år i denne undergruppe (ca. 80%), som var seropositive for denguefeber ved *baseline*, fik 1.974 personer vaccinen (901 personer i CYD14 og 1.073 i CYD15) og 956 personer fik placebo (444 i CYD14 og 512 i CYD15) (se også underafsnit 3).

### 2.1 Data om klinisk effekt for personer i alderen fra 9 til 16 år i endemiske områder, enhver serostatus ved baseline

Resultater for Vaccineeffekt (VE) i henhold til det primære effektmål (tilfælde af symptomatisk VCD, som forekommer i perioden på 12 måneder, startende 28 dage efter den tredje injektion) hos personer i alderen fra 9 til 16 år (enhver serostatus ved *baseline*) vises i **Tabel 3** for studie CYD14, CYD15 og CYD23.



**Tabel 3: VE mod symptomatiske VCD tilfælde i perioden på 12 måneder startende 28 dage efter den tredje injektion forårsaget af hvilken som helst af de 4 serotyper hos personer i alderen fra 9 til 16 år (enhver serostatus ved *baseline*)**

	CYD14		CYD15		CYD23		Samlede CYD14+CYD15		Samlede* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccine-gruppe	Kontrol-gruppe	Vaccine-gruppe	Kontrol-gruppe	Vaccine-gruppe	Kontrol-gruppe	Vaccine-gruppe	Kontrol-gruppe	Vaccine-gruppe	Kontrol-gruppe
<b>Tilfælde / personår</b>	34/3.199	55/1.585	185/12.458	236/6.157	6/1.033	10/514	219/15.657	291/ 7.742	225/16.690	301/8.256
<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: antal personer per studie

Tilfælde: Antal personer med mindst én symptomatisk virologisk bekræftet dengueepisode i perioden under betragtning.

Personår: den samlede tid personer var udsat for risiko (i år) under studiet.

KI: Konfidensinterval.

\*De samlede resultater af CYD14, 15 og 23 skal tolkes med forsigtighed på grund af forskelle i testen til bekræftelse af denguevirus og definitionen af akut febersygdom mellem CYD14/15 og CYD23.

Hos personer i alderen fra 9 til 16 år blev effekten af Dengvaxia mod virologisk bekræftede tilfælde af denguevirus (VCD) forårsaget af hvilken som helst af de 4 serotyper påvist i alle tre studier, CYD14, CYD15 og CYD23 (se **Tabel 3**).

Vaccineeffekt (VE) mod symptomatisk VCD, alvorlig VCD og VCD medførende indlæggelse, i perioden på 25 måneder efter den første injektion, hvilket var sekundære formål hos personer i alderen fra 9 til 16 år, vises i **Tabel 4** for enhver serostatus ved *baseline* for studie CYD14, CYD15 og CYD23. For alvorlige tilfælde af VCD blev to typer effektmål taget i betragtning: tilfælde af VCD, som var klinisk alvorlige, og tilfælde af VCD, som opfyldte WHO's 1997 kriterier for hæmoragisk denguefeber (*Dengue Hemorrhagic Fever, DHF*).

Vaccineeffekt blev påvist for disse effektmål i CYD14 og CYD15 (se **Tabel 4**).

Vaccineeffekten mod symptomatisk VCD er moderat for serotype 1 og 2 og højere for serotype 3 og 4 (se **Tabel 4**).

**Tabel 4: VE mod symptomatisk eller alvorlig VCD eller VCD medførende indlæggelse, i perioden på 25 måneder efter den første injektion hos personer i alderen fra 9 til 16 år (enhver serostatus ved *baseline*)**

	CYD14 VE % (95 % KI) N=4,972	CYD15 VE % (95 % KI) N=20.854	Samlede CYD14+CYD15 VE % (95 % KI) N=25.826	CYD23 VE % (95 % KI) N = 1.554	Samlede* CYD14+CYD15+CYD23 VE % (95 % KI) N = 27.380
<b>Symptomatisk VCD</b>					
<b>Enhver serotype</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>Serotype 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>Serotype 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>Serotype 3</b>	69,5 (31,9; 87,0)	74,2 (63,9; 81,7)	73,6 (64,4; 80,4)	-1,2 (-5870,2; 94,7)	73,0 (63,7; 79,9)
<b>Serotype 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>VCD der medfører indlæggelse<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>Klinisk alvorlige tilfælde af VCD<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 der opfylder ethvert WHO kriterium</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: antal personer per studie

KI: Konfidensinterval.

VE er beregnet ved brug af incidenstæthed (tilfælde pr. 100 personår i risikogruppen)

\*De samlede resultater af CYD14, 15 og 23 skal tolkes med forsigtighed på grund af forskelle i testen til bekræftelse af denguevirus og definitionen af akut febersygdom mellem CYD14/15 og CYD23.

†Effekten mod tilfælde af VCD medførende indlæggelse og alvorlig VCD var ikke et primært formål, og *cut-off* værdierne for statistisk signifikans var ikke forudspecificeret.

## 2.2. Kliniske effektdata for personer i alderen 9 til 16 år i endemiske områder, dengue-seropositive ved *baseline*

Resultater for Vaccineeffekt (VE) i henhold til eksplorative analyser af tilfælde af symptomatisk VCD, som forekommer i perioden på 12 måneder startende 28 dage efter den tredje injektion hos personer i alderen fra 9 til 16 år, som er seropositive ved *baseline*, vises i **Tabel 35** for immunogenicitetsundergrupperne i studie CYD14, CYD15 og CYD23.

**Tabel 5: VE mod symptomatiske VCD tilfælde i perioden på 12 måneder startende 28 dage efter den tredje injektion forårsaget af hvilken som helst af de 4 serotyper hos personer i alderen fra 9 til 16 år (seropositive for denguefeber ved *baseline*)**

	CYD14		CYD15		CYD23		Samlede CYD14+CYD15		Samlede * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe
<b>Tilfælde / personår</b>	4/471	9/241	7/1.002	17/472	0/55	0/19	11/1.473	26/713	11/1.528	26/732
<b>VE % (95%KI)</b>	77,2 (18,3; 94,9)		80,6 (50,7; 93,2)		IB		79,4 (58,4; 89,8)		79,4 (58,4; 89,8)	

N: antal personer per studie

Tilfælde: antal personer med mindst én symptomatisk virologisk bekræftet dengueepisode i perioden under betragtning.

Personår: den samlede tid personer var udsat for risiko (i år) under studiet.

KI: konfidensinterval.

IB: Ikke beregnet (manglende tilfælde i vaccine-og kontrolgruppe gør det ikke muligt at beregne VE eller KI)

\* Samlede resultater af CYD14, 15 og 23 skal tolkes med forsigtighed på grund af forskelle i testen til bekræftelse af denguevirus og definitionen af akut febersygdom mellem CYD14/15 og CYD23.

Vaccineeffekt (VE) mod symptomatisk VCD i perioden på 25 måneder efter den første injektion hos personer i alderen 9 til 16 år, som var dengue-seropositive ved *baseline* og i immunogenicitetsundergruppen for samlede CYD14 + CYD15+CYD23 skønnes at være 81,9 % (95 % KI: 67,2; 90,0).

Hos personer i alderen 9 til 16 år, som var dengue-seropositive ved *baseline* (immunogenicitetsundergruppe), blev der rapporteret et tilfælde af klinisk alvorligt VCD og et tilfælde af WHO DHF VCD i perioden på 25 måneder efter den første injektion i kontrolgruppen i hvert af de enkelte studier (CYD14 og CYD15) *versus* ingen tilfælde i vaccinegruppen. I kontrolgruppen blev der rapporteret fire tilfælde af VCD, der medførte indlæggelse, i CYD14 og to tilfælde af VCD, der medførte indlæggelse i CYD15, *versus* ingen rapporterede tilfælde i vaccinegruppen. Disse data er inkonklusive på grund af det lave antal tilfælde i immunogenicitetsundergruppen. Ekstrapoleret vaccineeffekt (1- *Hazard Ratio*), som blev opnået i en eksplorativ analyse (samlede CYD14 + CYD15 + CYD23) i perioden på 25 måneder efter den første injektion, skønnes at være 89,2 % (95 % KI: 78,5; 94,6) for VCD, der medfører indlæggelse og 95,3 % (95 % KI: 68,9; 99,3) for alvorlig VCD.

### 2.3 Kliniske effektdata for personer i alderen fra 17 til 45 år i endemiske områder

Ingen studier vedrørende klinisk effekt er blevet udført hos personer i alderen fra 17 til 45 år fra endemiske områder. Den kliniske effekt af vaccinen er baseret på *bridging* af immunogenicitetsdata (se nedenfor i pkt. 3.2).

### 2.4 Andre pædiatriske data fra effektstudier med personer i alderen 2 til 8 år, dvs. uden for aldersindikationen

Effekt hos personer på 2 til 8 år blev vurderet hos 2.443 personer (1.634 i vaccinegruppen og 809 i kontrolgruppen) i fase IIb studiet og hos 5.300 personer (3.532 personer i vaccinegruppen og 1.768 i kontrolgruppen) i det pivotale fase III studie (CYD14). Vaccineeffekt mod symptomatisk VCD, alvorlig VCD eller VCD, der medførte indlæggelse i perioden på 12 måneder startende 28 dage efter den tredje injektion forårsaget af hvilken som helst serotype (samlede CYD14+CYD23), var henholdsvis 42,2 % (95 % KI: 30,6; 51,8), 45,1 % (95 % KI: 29,3; 76,7) og 47,6 % (95 % KI: 23,7; 64,0).

## 2.5. Langtidsbeskyttelse

I en periode på 6 år efter den første injektion skønnes den ekstrapolerede vaccineeffekt ( $1-Hazard\ Ratio$ )\*100 (opnået i en eksplorativ analyse) hos personer i alderen 9 år og derover med tidligere dengueinfektion at være 80 % (95 % KI: 69; 87) for VCD, der medførte indlæggelse, og 84 (95 % KI: 61; 94) for alvorlig VCD.

## 3. Immunogenicitet

Under den kliniske udvikling blev der indsamlet immunogenicitetsdata hos i alt cirka 5.700 personer i alderen fra 9 måneder til 60 år, som fik mindst én injektion med vaccinen.

Blandt disse 5.700 personer fik i alt 3.104 personer i alderen fra 9 til 45 år fra endemiske områder mindst én injektion med Dengvaxia. De fleste af personerne var i alderen fra 9 til 17 år (n=2.810).

Under den kliniske udvikling blev neutraliserende antistof-titre målt for hver serotype med plaquereduktions-neutraliseringstesten (PRNT) og vist som geometrisk gennemsnitstyre (GMT'er). Studier vedrørende effekt har påvist en forbindelse mellem niveauerne af geometriske gennemsnitstyre (GMT'er) efter 3. injektion og sygdomssandsynligheden.

Højere titre efter 3. injektion er forbundet med en lavere risiko for denguefeber og højere vaccineeffekt, omend der ikke er blevet etableret et immunologisk korrelat for beskyttelse.

I følgende tabeller var dengue-serostatus ved *baseline* (inden den første injektion) defineret som:

- Dengue-seropositivitet, hvis PRNT50 titre  $\geq 10$  [1/fortyndet] (den nedre grænse for kvantificering, LLOQ) mod mindst en serotype.
- Dengue-seronegativitet, hvis PRNT50 titre <den nedre grænse for kvantificering mod hver af de 4 serotyper.

### 3.1. Immunogenicitetsdata for personer i alderen fra 9 til 17 år i endemiske områder

GMT'er efter 3. dosis hos personer i alderen fra 9 til 16 år i CYD14 og CYD15 vises i **Tabel 6**.

**Tabel 6: Immunogenicitet for dengue-seropositive personer i alderen fra 9 til 16 år i CYD14 og CYD15 fra endemiske områder**

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (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: antal personer med tilgængelige antistof-titre for det relevante effektmål

Dengue-seropositive personer er personer med titre over eller svarende til LLOQ (nedre grænse for kvantificering) mod mindst en dengue-serotype ved *baseline*

KI: Konfidensinterval

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

CYD15: Brasilien, Colombia, Honduras, Mexico, Puerto Rico.

### 3.2. Immunogenicitetsdata for personer i alderen fra 18 til 45 år i endemiske områder

Immunogeniciteten af den endelige formulering af CYD denguevaccinen hos voksne i alderen 18 til 45 år i endemiske områder blev vurderet i 3 studier, der allesammen blev udført i Stillehavsområdet (CYD22 i Vietnam, CYD28 i Singapore og CYD47 i Indien).

GMT'erne efter dosis 3 hos personer i alderen fra 18 til 45 år vises i **Tabel 7**.

**Tabel 7: Immunogenicitet for dengue-seropositive personer i alderen fra 18 til 45 år fra endemiske områder**

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (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; 1211)	80,7 (613; 106)	413 (331; 516)

N: Antal personer med tilgængelige antistof-titre for det relevante effektmål

Dengue-seropositive personer er personer med titre over eller svarende til LLOQ (nedre grænse for kvantificering) mod mindst en dengue-serotype ved *baseline*

KI: Konfidensinterval

CYD28: Lav-endemisk land

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapore; CYD47: Indien;

*Bridging* af effekt er baseret på ovenstående tilgængelige data og samlede resultater.

Immunogenicitetsdata, som foreligger fra studier hos voksne i alderen fra 18 til 45 år i endemiske regioner viser, at GMT'er efter 3. injektion mod hver serotype generelt er højere hos voksne end hos børn og unge i CYD14 og CYD15. Beskyttelse forventes derfor hos voksne i endemiske områder, omend det faktiske omfang af effekt, sammenlignet med beskyttelse observeret hos børn og unge, ikke er kendt.

### 3.3. Langvarig persistens af antistoffer

En reduktion i GMT'er for alle 4 serotyper blev observeret et år efter den tredje injektion. GMT'er stabiliseres derefter i løbet af de næste 2 til 4 år og forblev overlegen i forhold til GMT'er inden vaccination. GMT-niveauer afhænger af alder og dengue-serostatus ved *baseline*.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ikke blevet udført farmakokinetiske studier med Dengvaxia.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra toksicitet efter gentagne doser, herunder vurdering af lokal tolerance og et toksikologiprogram for udvikling og reproduktion. Der sås ingen ekskretion af Dengvaxia RNA i et fordelings- og ekskretionsstudie, så der er ingen risiko for spredning til miljøet eller overførsel fra vacciner. Et neurovirulensstudie viser, at CYD denguevaccine ikke er neurotoksisk.

## **6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Pulver:

Essentielle aminosyrer, herunder phenylalanin

Ikke-essentielle aminosyrer

Argininhydrochlorid

Saccharose

Trehalosedihydrat

Sorbitol (E420)

Trometamol

Urea

#### Solvens:

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligneligheder**

Dengvaxia må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

Efter rekonstitution med det medfølgende solvens skal Dengvaxia opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C) og anvendes inden for 6 timer.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af Dengvaxia, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

- Pulver (5 doser) i hætteglas (type-I glas) med en prop (halobutyl) og en aftagelig hætte (aluminium, polypropylen) + 2,5 ml solvens i hætteglas (type-I glas) med en prop (halobutyl) og en aftagelig hætte (aluminium, polypropylen).

Pakningsstørrelse: 5 stk.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kontakt med desinfektionsmidler skal undgås, da det kan inaktivere viraene i vaccinen.

Dengvaxia skal rekonstitueres inden administration.

Dengvaxia rekonstitueres ved at overføre al solvens (0,9 natriumchloridopløsning) i det medfølgende hætteglas til 5 doser med mørkegrå aftagelig hætte til hætteglasset med frysetørret pulver med en brun aftagelig hætte til 5 doser ved at bruge en steril injektionssprøjte og en kanyle.

1. Brug en steril injektionssprøjte og en kanyle til overførsel af solvens.
2. Overfør hele indholdet af hætteglasset med solvens (med en mørkegrå aftagelig hætte) til hætteglasset med pulver (mellembrown aftagelig hætte).
3. Vip forsigtigt indtil pulveret er helt opløst.

Suspensionen skal visuelt inspiceres inden administration. Efter rekonstitution er Dengvaxia en klar, farveløs væske, muligvis med hvide til gennemsigtige partikler (af endogen natur).

Efter pulveret er blevet helt opløst, trækkes en dosis på 0,5 ml af den rekonstituerede suspension op i den samme injektionssprøjte. En ny steril injektionssprøjte og kanyle skal anvendes til at trække hver af de 5 doser op af hætteglasset. Det anbefales, at der anvendes en 23G eller 25G kanyle.

Inden hver injektion skal den rekonstituerede suspension hvirvles forsigtigt igen.

Efter rekonstitution med det medfølgende solvens skal Dengvaxia anvendes inden for 6 timer.

Delvist brugte hætteglas skal opbevares ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C (i køleskab) og beskyttes mod lys.

Eventuelle resterende doser af vaccinen skal kasseres efter vaccinationsperioden eller inden for 6 timer efter rekonstitution, afhængigt af hvad der kommer først.

Et delvist brugt flerdosis hætteglas skal øjeblikkeligt kasseres, hvis:

- Der ikke blev anvendt steril teknik ved optrækning af dosen.
- Der ikke blev anvendt en ny steril injektionssprøjte og kanyle til rekonstitution eller optrækning af hver af de tidligere doser.
- Der er mistanke om, at det delvist brugte hætteglas er blevet kontamineret.
- Der er synligt tegn på kontaminering, som f.eks. ændring i udseende.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Frankrig

## **8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1338/005

**9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 12 december 2018

**10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før Dengvaxia markedsføres i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen nå til enighed med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, udleveringskanaler samt alle andre aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger og sundhedspersonale, som forventes at anvende Dengvaxia i alle medlemslande, hvor Dengvaxia markedsføres, udstyres med den følgende uddannelsespakke:

- Uddannelsesmateriale til læger

**Uddannelsesmateriale til lægerne** skal indeholde:

- Produktresumé
- En vejledning til læger og sundhedspersonale

**Vejledningen til læger og sundhedspersonale** skal indeholde følgende nøgleelementer:

- At der efter vaccination er en øget risiko for svær denguefeber og/eller indlæggelse pga. denguefeber hos vaccinerede personer uden tidligere denguevirusinfektion;
- At læger og sundhedspersonale skal dokumentere tidligere infektion med denguefeber ud fra denguefeber i anamnesen bekræftet af et laboratorium eller ved relevant serotestning;
- Læger og sundhedspersonale skal være opmærksom på, at der kun anvendes testmetoder, der i tilstrækkelig grad kan teste for specificitet og krydsreaktivitet baseret på lokal sygdomsepidemiologi;
- At læger og sundhedspersonale skal være opmærksomme på de tidlige advarselstegn på dengueinfektion.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Pulver (1 dosis) i hætteglas + 0,5 ml solvens i fyldt injektionssprøjte med 2 separate kanyler.**  
**Pulver (1 dosis) i hætteglas + 0,5 ml solvens i fyldt injektionssprøjte**  
**Pakningsstørrelse: 1 stk. eller 10 stk.**

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dengvaxia, pulver og solvens til injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.  
tetraivalent denguevaccine (levende, svækket)

### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Efter rekonstitution indeholder en dosis (0,5 ml) 4,5-6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> af hver serotype af kimær gul feber denguevirus (1, 2, 3 og 4) (levende, svækket).

### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer:

Pulver: Essentielle aminosyrer, inklusive phenylalanin, ikke-essentielle aminosyrer, argininhydrochlorid, saccharose, trehalosedihydrat, sorbitol, trometamol, urea.

Solvens: Natriumchlorid (0,4 %), vand til injektionsvæsker.

### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver (1 dosis) i hætteglas + 0,5 ml solvens i fyldt injektionssprøjte med 2 separate kanyler  
Pulver (1 dosis) i hætteglas + 0,5 ml solvens i fyldt injektionssprøjte

Pakningsstørrelse: 1 stk. eller 10 stk.

### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Subkutan anvendelse efter rekonstitution.

Læs indlægssedlen inden brug og for instruktioner til rekonstitution.

Dengvaxia rekonstitueres med det medfølgende solvens.

Mere information om denguefeber og vaccination

QR-kode, der skal inkluderes + <http://qr.sanofi.com/dengvaxia>

### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****Opbevares i køleskab.**

Må ikke nedfryses. Beskyttes mod lys.

Skal anvendes umiddelbart efter rekonstitution.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Dengvaxia - Pulver (1 dosis) i hætteglas**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Dengvaxia, pulver til injektionsvæske, suspension  
tetraivalent denguevaccine (levende, svækket)  
SC

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1 dosis  
1D

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Dengvaxia - solvens i en fyldt injektionssprøjte (0,5 ml)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til rekonstitution af Dengvaxia  
NaCl (0,4 %)

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1 dosis - 0,5 ml  
1D

**6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Dengvaxia - pulver (5 doser) i hætteglas + 2,5 ml solvens i hætteglas.  
Pakningsstørrelse: 5 stk.**

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dengvaxia, pulver og solvens til injektionsvæske, suspension i flerdosis beholdere  
tetraivalent denguevaccine (levende, svækket)

### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Efter rekonstitution indeholder en dosis (0,5 ml) 4,5-6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> af hver serotype af kimær gul feber denguevirus (1, 2, 3 og 4) (levende, svækket).

### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer:

Pulver: Essentielle aminosyrer, inklusive phenylalanin, ikke-essentielle aminosyrer, argininhydrochlorid, saccharose, trehalosedihydrat, sorbitol, trometamol, urea.

Solvens: Natriumchlorid (0,9 %), vand til injektionsvæsker.

### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver (5 doser) i hætteglas + 2,5 ml solvens i hætteglas  
Pakningsstørrelse: 5 stk.

### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Subkutan anvendelse efter rekonstitution.  
Læs indlægssedlen inden brug og for instruktioner til rekonstitution.  
Dengvaxia rekonstitueres med det medfølgende solvens.

Mere information om denguefeber og vaccination  
QR-kode skal inkluderes + <http://qr.sanofi.com/dengvaxia>

### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****Opbevares i køleskab.**

Må ikke nedfryses. Beskyttes mod lys.

Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes inden for 6 timer, hvis det opbevares ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/18/1338/005

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Dengvaxia - Pulver (5 doser) i hætteglas**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Dengvaxia, pulver til injektionsvæske, suspension  
tetravalent denguevaccine (levende, svækket)  
SC

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

5 doser  
5D

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Dengvaxia - solvens i hætteglas (2,5 ml)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til rekonstitution af Dengvaxia  
NaCl (0,9 %)

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

5 doser - 2,5 ml  
5D

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Dengvaxia, pulver og solvens til injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte tetravalent denguevaccine (levende, svækket)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

#### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn vaccineres, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at bruge Dengvaxia
3. Sådan skal du bruge Dengvaxia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Dengvaxia er en vaccine. Den anvendes til at hjælpe med at beskytte dig eller dit barn mod "denguefeber" forårsaget af denguevirus serotyperne 1, 2, 3 og 4. Den indeholder versioner af disse 4 varianter af virussen, som er blevet svækkede, så de ikke kan forårsage sygdommen.

Dengvaxia gives til voksne, unge mennesker og børn (i alderen fra 9 til 45 år), som tidligere har været inficeret med denguevirus, og som bor i endemiske områder (se også afsnit 2 og 3).

Endemiske områder er områder, hvor sygdommen vedvarende har været til stede blandt personer, som bor der, og hvor der har været udbrud eller epidemier.

Dengvaxia skal anvendes ifølge de lokale officielle anbefalinger.

#### Sådan virker vaccinen

Dengvaxia stimulerer kroppens naturlige forsvarsmekanismer (immunsystem) til at producere antistoffer, som vil hjælpe med at beskytte mod viraene, som forårsager denguefeber, hvis kroppen udsættes for dem i fremtiden.

#### Hvad er dengue og denguefeber?

Dengue er en virusinfektion, som spredes via stik fra smittede *Aedes*-myg. Virussen kan sprede sig fra en smittet person til andre personer via myggestik i cirka 4 til 5 dage (højst 12 dage), efter de første symptomer viser sig. Denguefeber overføres ikke direkte fra person til person.



Denguefeber resulterer i symptomer, herunder feber, hovedpine, smerter bag øjnene, muskel- og ledsmerter, utilpashed (kvalme), opkastning, hævede kirtler eller hududslæt. Symptomer varer som regel i 2 til 7 dage. Du kan også have denguefeber uden symptomer (dette kaldes "asymptomatisk").

Undertiden kan denguefeber være alvorlig nok til, at du er nødt til at tage på hospitalet, og i visse tilfælde kan sygdommen forårsage dødsfald. Alvorlig denguefeber kan give dig høj feber og nogle af følgende: Voldsomme mavesmerter, vedvarende kvalme (opkastning), hurtig vejrtrækning, alvorlig blødning, blødning i maven, blødende tandkød, træthed, rastløshed, koma, krampeanfald og organsvigt.

## **2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at bruge Dengvaxia**

For at sikre at Dengvaxia er egnet til dig og dit barn, er det vigtigt at fortælle din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis nogle af nedenstående punkter gælder for dig eller dit barn. Hvis der er noget, du ikke forstår, spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

### **Brug ikke Dengvaxia:**

- hvis du eller dit barn ved, at du/dit barn er allergisk over for de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dengvaxia (angivet i punkt 6.).
- hvis du eller dit barn tidligere har haft en allergisk reaktion efter brug af Dengvaxia. Tegn på en allergisk reaktion kan inkludere et kløende udslæt, åndenød og hævelse i ansigtet og på tungen.
- hvis du eller dit barn har et svagt immunsystem (kroppens naturlige forsvarsmekanisme). Dette kan skyldes en genetisk defekt eller HIV-infektion.
- hvis du/dit barn tager et lægemiddel, som påvirker immunsystemet (som f.eks. høj-dosis kortikosteroider eller kemoterapi). Lægen vil ikke anvende Dengvaxia, før 4 uger efter du stopper behandling.
- hvis du eller dit barn er gravid eller ammer.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Hvis du eller dit barn aldrig har været smittet med denguevirus før vaccination, kan du/dit barn have en øget risiko for mere alvorlig denguefeber, der kan medføre indlæggelse, hvis du/dit barn senere stikkes af en myg smittet med denguevirus.

Før du får eller dit barn får Dengvaxia, vil lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet kontrollere, om du eller dit barn har været smittet med denguevirus og vil fortælle det, hvis der skal udføres en serotest.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden du bruger Dengvaxia, hvis du eller dit barn:

- har mild til høj feber eller akut sygdom. Du eller dit barn vil ikke få Dengvaxia, før du/dit barn er blevet rask.
- nogensinde har haft et helbredsproblem, når du/dit barn fik en vaccine. Din læge vil nøje overveje risiciene og fordelene ved vaccination.
- nogensinde er besvimet på grund af en injektion. Besvimelse, og nogle gange fald, kan forekomme (for det meste hos unge mennesker) efter eller endda før enhver injektion med en nål.

### **Rejsende**

Vaccination anbefales ikke, hvis du bor i et område, hvor dengueinfektioner ikke forekommer regelmæssigt, og hvis du planlægger at rejse til et område, hvor dengueinfektioner forekommer regelmæssigt.

## Udbrud

Dengvaxia må ikke anvendes i forbindelse med et udbrud af denguefeber (pludselig forekomst af sygdom) i ikke-endemiske områder.

## Vigtig information om den opnåede beskyttelse

Som det er tilfældet ved enhver vaccine, beskytter Dengvaxia muligvis ikke alle dem, som er blevet vaccineret. Du skal fortsætte med at beskytte dig selv mod myggestik, selv efter du er blevet vaccineret.

Efter vaccination skal du henvende dig til lægen, hvis du mener, at du eller dit barn kan være smittet med denguevirus, og du/dit barn udvikler nogle af de følgende symptomer: Høj feber, voldsomme mavesmerter, vedvarende opkastning, hurtig vejrtrækning, blødende tandkød, træthed, rastløshed og blod i opkast.

## Yderligere sikkerhedsforanstaltninger

Du skal tage forholdsregler for at undgå myggestik. Det omfatter brug af insektbekæmpende midler, beskyttende tøj og myggenet.

## Små børn

Børn på under 9 år må ikke få vaccinen.

## Brug af anden medicin sammen med Dengvaxia

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn bruger anden vaccine eller medicin eller har gjort det for nyligt.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogle af følgende:

- Lægemidler som påvirker kroppens naturlige forsvarsmekanismer (immunsystemet), som f.eks. højdosis kortikosteroider eller kemoterapi. I det tilfælde vil lægen ikke anvende Dengvaxia før 4 uger efter, du stopper behandling. Det skyldes, at Dengvaxia muligvis ikke vil virke lige så godt.
- Lægemidler, som kaldes "immunglobuliner" eller blodprodukter, som indeholder immunglobuliner som f.eks. blod eller plasma. I det tilfælde vil lægen ikke anvende Dengvaxia før 6 uger, og helst 3 måneder, efter du stopper behandling. Det skyldes, at Dengvaxia muligvis ikke vil virke lige så godt.

## Graviditet og amning

Brug ikke Dengvaxia, hvis du eller din datter er gravid eller ammer.

Hvis du eller din datter:

- er i stand til at få børn, skal du/din datter bruge effektiv prævention for at undgå graviditet i mindst én måned efter hver dosis Dengvaxia.
- er gravid eller ammer, har mistanke om, at du/din datter er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du/din datter spørge lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du/din datter bruger Dengvaxia.

## Trafik- og arbejdssikkerhed

Dengvaxia påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### 3. Sådan skal du bruge Dengvaxia

Dengvaxia gives af lægen eller sundhedspersonalet som en injektion under huden (subkutan injektion) i overarmen. Den må ikke injiceres i et blodkar.

Du eller dit barn vil få 3 injektioner af 0,5 ml - én hver 6. måned.

- Den første injektion gives på den valgte eller planlagte dato.
- Den anden injektion 6 måneder efter den første injektion.
- Den tredje injektion 6 måneder efter den anden injektion.

Dengvaxia skal anvendes ifølge de officielle anbefalinger.

Tidligere infektion med denguevirus skal baseres på en sygehistorie med laboratorie-bekræftet denguefeber eller ved test af serum i henhold til lokale, officielle anbefalinger.

**Instruktioner i klargøring af vaccinen beregnet til læger og sundhedspersonale er inkluderet sidst i indlægssedlen.**

#### Hvis du eller dit barn har glemt en injektion af Dengvaxia

- Hvis du/dit barn springer en planlagt injektion over, vil lægen beslutte, hvornår den glemte injektion skal gives. Det er vigtigt, at du/dit barn følger anvisningerne fra lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet angående en eventuel opfølgingsinjektion.
- Hvis du/dit barn glemmer injektionen eller ikke kan komme igen på det aftalte tidspunkt, spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### Alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaktioner

Hvis nogen af disse symptomer forekommer, efter du forlader stedet, hvor du eller dit barn fik injektionen, skal du **straks søge læge**:

- vejrtrækningsbesvær
- blå tunge eller læber
- et udslæt
- hævelse i ansigt eller hals
- lavt blodtryk, der forårsager svimmelhed eller besvimelse
- pludselig og alvorlig sygdomsfornemmelse eller uro med et fald i blodtrykket, der forårsager svimmelhed og bevidsthedstab, hurtig puls forbundet med vejrtrækningsbesvær.

Disse tegn eller symptomer (anafylaktiske reaktioner) forekommer som regel umiddelbart efter, at injektionen er givet, og mens du/dit barn stadig er på klinikken eller i lægens praksis. De kan også meget sjældent forekomme efter enhver vaccination (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer).

#### Andre alvorlige reaktioner

For personer, som inden vaccination ikke tidligere har været smittet med denguevirus, kan der være en øget risiko for at få mere alvorlig denguefeber, der kræver indlæggelse, hvis personen senere stikkes af en myg smittet med denguevirus. Denne øgede risiko vil for det meste begynde i det tredje år efter den første injektion.

## **Andre bivirkninger**

Følgende bivirkninger forekom under studier hos børn, unge og voksne. De fleste bivirkninger forekom inden for 3 dage efter injektion med Dengvaxia.

**Meget almindelig:** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- muskelsmerter (myalgi)
- generel utilpashed (har det dårligt)
- svaghed (asteni)
- smerter på injektionsstedet
- feber.

**Almindelig:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- reaktioner på injektionsstedet: Rødme (erytem), blå mærker (hæmatom), hævelse og kløe (pruritus).

**Ikke almindelig:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- infektioner i næsen eller halsen (øvre luftveje)
- svimmelhed
- ondt i halsen (orofaryngeale smerter)
- hoste
- føle sig syg (kvalme)
- udslæt (nældefeber)
- smerter i nakken
- hård hud på injektionsstedet (forhærdning af hud på injektionsstedet).

**Meget sjælden:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- allergiske reaktioner.

### **Yderligere bivirkninger hos voksne:**

**Ikke almindelig:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- smerter eller hævelse i næsen eller halsen (næsesvælgkatar)
- hævede kirtler (lymfadenopati)
- mundtørhed
- hududslæt over hele kroppen (generaliseret udslæt)
- ledsmerter (artralgi)
- varme på injektionsstedet
- kuldegysninger
- træthed.

### **Yderligere bivirkninger hos børn og unge (i alderen fra 9 til og med 17 år):**

**Ikke almindelig:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- kløende udslæt (nældefeber).

**Sjælden eller meget sjælden:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- snue (løbende næse).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem**

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar Dengvaxia utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Vaccinen opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter blanding (rekonstitution) med det medfølgende solvens skal produktet anvendes med det samme.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Dengvaxia indeholder:

- Efter rekonstitution indeholder en dosis (0,5 ml) 4,5-6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\* af hver serotype af kimær gul feber denguevirus\*\* (1, 2, 3 og 4) (levende, svækket).  
\* CCID<sub>50</sub>: 50 % infektionsdosis i cellekultur.  
\*\*Produceret i Vero-celler ved rekombinant DNA-teknologi. Produktet indeholder genetisk modificerede organismer (GMO'er).
- Øvrige indholdsstoffer: Essentielle aminosyrer, herunder phenylalanin, ikke-essentielle aminosyrer, argininhydrochlorid, saccharose, trehalosedihydrat, sorbitol (E420), trometamol, urea, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Dengvaxia er et pulver og solvens til injektionsvæske, suspension. Dengvaxia leveres som et pulver i et enkelt-dosis hætteglas og et solvens i en enkelt-dosis fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) med 2 separate kanyler eller uden kanyle. Pulver og solvens skal blandes inden brug.

Dengvaxia fås i pakker med 1 stk. eller 10 stk. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Pulveret er et hvidt, ensartet, frysetørret pulver med mulig ringformet sammenklumpning ved bunden.

Solvens (0,4 % natriumchloridopløsning) er en klar, farveløs opløsning.

Efter rekonstitution med solvens er Dengvaxia en klar, farveløs væske, muligvis med hvide til gennemsigtige partikler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Frankrig

Fremstiller:

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

Eller

Sanofi Pasteur NVL  
31-33 Quai Armand Barbès  
69250 Neuville-sur-Saône  
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

<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 – 22 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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret [mm/ÅÅÅÅ].**

#### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Få mere information om denguefeber og vaccination ved at scanne QR-koden, der findes på yderpakningen, med en smartphone. De samme informationer fås desuden på følgende hjemmeside:  
<http://qr.sanofi.com/dengvaxia>

---

#### **Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**

- Som det er tilfældet med alle injicerbare vacciner, skal passende lægebehandling og overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af Dengvaxia.
- Dengvaxia må ikke blandes med andre lægemidler i den samme injektionssprøjte.
- Dengvaxia må under ingen omstændigheder injiceres intravaskulært.
- Immunisering bør foretages ved subkutan (SC) injektion, helst i overarmen i skulderområdet.
- Synkope (besvimelse) kan forekomme efter eller endog før en vaccination som en psykogen respons på injektion. Der skal være taget forholdsregler med henblik på forebyggelse af fald og behandling af besvimelsesreaktioner.

### Rekonstitution og håndtering af enkelt-dosis formulering

Dengvaxia skal rekonstitueres inden administration.

Dengvaxia rekonstitueres ved at overføre al solvens (0,4 % natriumchloridopløsning) i den medfølgende fyldte injektionssprøjte med blå etikette til hætteglasset med frysetørret pulver med en gulgrøn aftagelig hætte.

1. Sæt en steril kanyle på den fyldte injektionssprøjte til overførsel af solvens.
2. Overfør hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte til hætteglasset med pulver.
3. Vip forsigtigt indtil pulveret er helt opløst.

Suspensionen skal inspiceres visuelt inden administration. Efter rekonstitution er Dengvaxia en klar, farveløs væske, muligvis med hvide til gennemsigtige partikler (af endogen natur).

Efter pulveret er blevet helt opløst, trækkes en dosis på 0,5 ml af den rekonstituerede suspension op i den samme injektionssprøjte. En ny steril kanyle skal påsættes injektionssprøjten til injektion.

Kontakt med desinfektionsmidler skal undgås, da det kan inaktivere viraene i vaccinen.

Efter rekonstitution med det medfølgende solvens skal Dengvaxia anvendes med det samme.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.



## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Dengvaxia, pulver og solvens til injektionsvæske, suspension i flerdosis beholdere tetravalent denguevaccine (levende, svækket)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn vaccineres, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at bruge Dengvaxia
3. Sådan skal du bruge Dengvaxia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

Dengvaxia er en vaccine. Den anvendes til at hjælpe med at beskytte dig eller dit barn mod "denguefeber" forårsaget af denguevirus serotyperne 1, 2, 3 og 4. Den indeholder versioner af disse 4 varianter af virussen, som er blevet svækkede, så de ikke kan forårsage sygdommen.

Dengvaxia gives til voksne, unge mennesker og børn (i alderen fra 9 til 45 år), som tidligere har været inficeret med denguevirus, og som bor i endemiske områder (se også afsnit 2 og 3). Endemiske områder er områder, hvor sygdommen vedvarende har været til stede blandt personer, som bor der, og hvor der har været udbrud eller epidemier.

Dengvaxia skal anvendes ifølge de lokale officielle anbefalinger.

### Sådan virker vaccinen

Dengvaxia stimulerer kroppens naturlige forsvarsmekanismer (immunsystem) til at producere antistoffer, som vil hjælpe med at beskytte mod viraene, som forårsager denguefeber, hvis kroppen udsættes for dem i fremtiden.

### Hvad er dengue og denguefeber?

Dengue er en virusinfektion, som spredes via stik fra smittede *Aedes*-myg. Virussen kan sprede sig fra en smittet person til andre personer via myggestik i cirka 4 til 5 dage (højst 12 dage), efter de første symptomer viser sig. Denguefeber overføres ikke direkte fra person til person.

Denguefeber resulterer i symptomer, herunder feber, hovedpine, smerter bag øjnene, muskel- og ledsmerter, utilpashed (kvalme), opkastning, hævede kirtler eller hududslæt. Symptomer varer som regel i 2 til 7 dage. Du kan også have denguefeber uden symptomer (dette kaldes "asymptomatisk").

Undertiden kan denguefeber være alvorlig nok til, at du er nødt til at tage på hospitalet, og i visse tilfælde kan sygdommen forårsage dødsfald. Alvorlig denguefeber kan give dig høj feber og nogle af følgende: Voldsomme mavesmerter, vedvarende kvalme (opkastning), hurtig vejrtrækning, alvorlig blødning, blødning i maven, blødende tandkød, træthed, rastløshed, koma, krampeanfald og organsvigt.

## **2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at bruge Dengvaxia**

For at sikre at Dengvaxia er egnet til dig og dit barn, er det vigtigt at fortælle din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis nogle af nedenstående punkter gælder for dig eller dit barn. Hvis der er noget, du ikke forstår, spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

### **Brug ikke Dengvaxia:**

- hvis du eller dit barn ved, at du/dit barn er allergisk over for de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dengvaxia (angivet i punkt 6).
- hvis du eller dit barn tidligere har haft en allergisk reaktion efter brug af Dengvaxia. Tegn på en allergisk reaktion kan inkludere et kløende udslæt, åndenød og hævelse i ansigtet og på tungen.
- hvis du eller dit barn har et svagt immunsystem (kroppens naturlige forsvarsmekanisme). Dette kan skyldes en genetisk defekt eller HIV-infektion,
- hvis du/dit barn tager et lægemiddel, som påvirker immunsystemet (som f.eks. høj-dosis kortikosteroider eller kemoterapi). Lægen vil ikke anvende Dengvaxia, før 4 uger efter du stopper behandling.
- hvis du eller dit barn er gravid eller ammer.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Hvis du eller dit barn aldrig har været smittet med denguevirus før vaccination, kan du/dit barn have en øget risiko for mere alvorlig denguefeber, der kan medføre indlæggelse, hvis du/dit barn senere stikkes af en myg smittet med denguevirus.

Før du får eller dit barn får Dengvaxia, vil lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet kontrollere, om du eller dit barn har været smittet med denguevirus og vil fortælle det, hvis der skal udføres en serotest.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden du bruger Dengvaxia, hvis du eller dit barn:

- har mild til høj feber eller akut sygdom. Du eller dit barn vil ikke få Dengvaxia, før du/dit barn er blevet rask.
- nogensinde har haft et helbredsproblem, når du/dit barn fik en vaccine. Din læge vil nøje overveje risiciene og fordelene ved vaccination.
- nogensinde er besvimet på grund af en injektion. Besvimelse, og nogle gange fald, kan forekomme (for det meste hos unge mennesker) efter eller endda før enhver injektion med en nål.

### **Rejsende**

Vaccination anbefales ikke, hvis du bor i et område, hvor dengueinfektioner ikke forekommer regelmæssigt, og hvis du planlægger at rejse til et område, hvor dengueinfektioner forekommer regelmæssigt.

## Udbrud

Dengvaxia må ikke anvendes i forbindelse med et udbrud af denguefeber (pludselig forekomst af sygdom) i ikke-endemiske områder.

### Vigtig information om den opnåede beskyttelse

Som det er tilfældet ved enhver vaccine, beskytter Dengvaxia muligvis ikke alle dem, som er blevet vaccineret. Du skal fortsætte med at beskytte dig selv mod myggestik, selv efter du er blevet vaccineret.

Efter vaccination skal du henvende dig til lægen, hvis du mener, at du eller dit barn kan være smittet med denguevirus, og du/dit barn udvikler nogle af de følgende symptomer: Høj feber, voldsomme mavesmerter, vedvarende opkastning, hurtig vejrtrækning, blødende tandkød, træthed, rastløshed og blod i opkast.

### Yderligere sikkerhedsforanstaltninger

Du skal tage forholdsregler for at undgå myggestik. Det omfatter brug af insektbekæmpende midler, beskyttende tøj og myggenet.

### Små børn

Børn på under 9 år må ikke få vaccinen.

### Brug af anden medicin sammen med Dengvaxia

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn bruger anden vaccine eller medicin eller har gjort det for nyligt.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogle af følgende:

- Lægemidler som påvirker kroppens naturlige forsvarsmekanismer (immunsystemet), som f.eks. højdosis kortikosteroider eller kemoterapi. I det tilfælde vil lægen ikke anvende Dengvaxia før 4 uger efter, du stopper behandling. Det skyldes, at Dengvaxia muligvis ikke vil virke lige så godt.
- Lægemidler, som kaldes "immunglobuliner" eller blodprodukter, som indeholder immunglobuliner som f.eks. blod eller plasma. I det tilfælde vil lægen ikke anvende Dengvaxia før 6 uger, og helst 3 måneder, efter du stopper behandling. Det skyldes, at Dengvaxia muligvis ikke vil virke lige så godt.

### Graviditet og amning

Brug ikke Dengvaxia, hvis du eller din datter er gravid eller ammer.

Hvis du eller din datter:

- er i stand til at få børn, skal du/din datter bruge effektiv prævention for at undgå graviditet i mindst én måned efter hver dosis Dengvaxia.
- er gravid eller ammer, har mistanke om, at du/din datter er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du/din datter spørge lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du/din datter bruger Dengvaxia.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Dengvaxia påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### 3. Sådan skal du bruge Dengvaxia

Dengvaxia gives af lægen eller sundhedspersonalet som en injektion under huden (subkutan injektion) i overarmen. Den må ikke injiceres i et blodkar.

Du eller dit barn vil få 3 injektioner af 0,5 ml - én hver 6. måned.

- Den første injektion gives på den valgte eller planlagte dato.
- Den anden injektion 6 måneder efter den første injektion.
- Den tredje injektion 6 måneder efter den anden injektion.

Dengvaxia skal anvendes ifølge de officielle anbefalinger.

Tidligere infektion med denguevirus skal baseres på en sygehistorie med laboratorie-bekræftet denguefeber eller ved test af serum i henhold til lokale, officielle anbefalinger.

**Instruktioner i klargøring af vaccinen beregnet til læger og sundhedspersonale er inkluderet sidst i indlægssedlen.**

#### Hvis du eller dit barn har glemt en injektion af Dengvaxia

- Hvis du/dit barn springer en planlagt injektion over, vil lægen beslutte, hvornår den glemte injektion skal gives. Det er vigtigt, at du/dit barn følger anvisningerne fra lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet angående en eventuel opfølgingsinjektion.
- Hvis du/dit barn glemmer injektionen eller ikke kan komme igen på det aftalte tidspunkt, spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### Alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaktioner

Hvis nogen af disse symptomer forekommer, efter du forlader stedet, hvor du eller dit barn fik injektionen, skal du **straks søge læge**:

- vejrtrækningsbesvær
- blå tunge eller læber
- et udslæt
- hævelse i ansigt eller hals
- lavt blodtryk, der forårsager svimmelhed eller besvimelse
- pludselig og alvorlig sygdomsfornemmelse, eller uro med et fald i blodtrykket, der forårsager svimmelhed og bevidsthedstab, hurtig puls forbundet med vejrtrækningsbesvær.

Disse tegn eller symptomer (anafylaktiske reaktioner) forekommer som regel umiddelbart efter, at injektionen er givet, og mens du/dit barn stadig er på klinikken eller i lægens praksis. De kan også meget sjældent forekomme efter enhver vaccination (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer).

#### Andre alvorlige reaktioner

For personer, som inden vaccination ikke tidligere har været smittet med denguevirus, kan der være en øget risiko for at få mere alvorlig denguefeber, der kræver indlæggelse, hvis personen senere stikkes af en myg smittet med denguevirus. Denne øgede risiko vil for det meste begynde i det tredje år efter den første injektion.

## **Andre bivirkninger**

Følgende bivirkninger forekom under studier hos børn, unge og voksne. De fleste bivirkninger forekom inden for 3 dage efter injektion med Dengvaxia.

**Meget almindelig:** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- muskelsmerter (myalgi)
- generel utilpashed (har det dårligt)
- svaghed (asteni)
- smerter på injektionsstedet
- feber.

**Almindelig:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- reaktioner på injektionsstedet: Rødme (erytem), blå mærker (hæmatom), hævelse, og kløe (pruritus).

**Ikke almindelig:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- infektioner i næsen eller halsen (øvre luftveje)
- svimmelhed
- ondt i halsen (orofaryngeale smerter)
- hoste
- føle sig syg (kvalme)
- udslæt (nældefeber)
- smerter i nakken
- hård hud på injektionsstedet (forhærdning af hud på injektionsstedet).

**Meget sjælden:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- allergiske reaktioner.

### **Yderligere bivirkninger hos voksne:**

**Ikke almindelig:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- smerter eller hævelse i næsen eller halsen (næsesvælgkatar)
- hævede kirtler (lymfadenopati)
- mundtørhed
- hududslæt over hele kroppen (generaliseret udslæt)
- ledsmerter (artralgi)
- varme på injektionsstedet
- kuldegysninger
- træthed.

### **Yderligere bivirkninger hos børn og unge (i alderen fra 9 til og med 17 år):**

**Ikke almindelig:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- kløende udslæt (nældefeber).

**Sjælden eller meget sjælden:** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- snue (løbende næse)

## **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar Dengvaxia utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Vaccinen opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter blanding (rekonstitution) med det medfølgende solvens skal produktet anvendes inden for 6 timer, hvis det opbevares ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C (dvs. i køleskab) og beskyttes mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Dengvaxia indeholder:

- Efter rekonstitution indeholder en dosis (0,5 ml) 4,5-6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\* af hver serotype af kimær gul feber denguevirus\*\* (1, 2, 3 og 4) (levende, svækket).  
\* CCID<sub>50</sub>: 50 % infektionsdosis i cellekultur.  
\*\*Produceret i Vero-celler ved rekombinant DNA-teknologi. Produktet indeholder genetisk modificerede organismer (GMO'er).
- Øvrige indholdsstoffer: Essentielle aminosyrer, herunder phenylalanin, ikke-essentielle aminosyrer, argininhydrochlorid, saccharose, trehalosedihydrat, sorbitol (E420), trometamol, urea, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Dengvaxia er et pulver og solvens til injektionsvæske, suspension. Dengvaxia leveres som et pulver i et hætteglas med 5 doser og et solvens i et hætteglas med 5 doser (2,5 ml). Pulver og solvens skal blandes inden brug.

Dengvaxia fås i pakker med 5 stk. (hætteglas med vaccine og solvens leveres i den samme æske).

Pulveret er et hvidt, ensartet, frysetørret pulver med mulig ringformet sammenklumpning ved bunden.

Solvens (0,9 % natriumchloridopløsning) er en klar, farveløs opløsning.

Efter rekonstitution med solvens er Dengvaxia en klar, farveløs væske, muligvis med hvide til gennemsigtige partikler.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon

Frankrig

Fremstiller:

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

Eller

Sanofi Pasteur NVL  
31-33 Quai Armand Barbès  
69250 Neuville-sur-Saône  
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

<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 – 22 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret [{{mm/ÅÅÅÅ}}].

#### Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:

<http://www.ema.europa.eu>.

Få mere information om denguefeber og vaccination ved at scanne QR-koden, der findes på yderpakningen, med en smartphone. De samme informationer fås desuden på følgende hjemmeside: <http://qr.sanofi.com/dengvaxia>

#### Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

- Som det er tilfældet med alle injicerbare vacciner, skal passende lægebehandling og overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af Dengvaxia.
- Dengvaxia må ikke blandes med andre lægemidler i den samme injektionssprøjte.
- Dengvaxia må under ingen omstændigheder injiceres intravaskulært.
- Immunisering bør foretages ved subkutan (SC) injektion, helst i overarmen i skulderområdet.
- Synkope (besvimelse) kan forekomme efter eller endog før en vaccination som en psykogen respons på injektion. Der skal være taget forholdsregler med henblik på forebyggelse af fald og behandling af besvimmelserreaktioner.

#### Rekonstitution og håndtering af flerdosis formulering

Dengvaxia skal rekonstitueres inden administration.

Dengvaxia rekonstitueres ved at overføre al solvens (0,9 natriumchloridopløsning) i det medfølgende 5-dosis hætteglas med mørkegrå aftagelig hætte til 5-dosis hætteglasset med frysetørret pulver med en mellembrun aftagelig hætte ved at anvende en steril injektionssprøjte og en kanyle.

1. Brug en steril injektionssprøjte og en kanyle til overførsel af solvens.
2. Overfør hele indholdet af hætteglasset med solvens (med en mørkegrå aftagelig hætte) til hætteglasset med pulver (mellembrun aftagelig hætte).
3. Vip forsigtigt indtil pulveret er opløst.

Suspensionen skal inspiceres visuelt inden administration. Efter rekonstitution er Dengvaxia en klar, farveløs væske, muligvis med hvide til gennemsigtige partikler (af endogen natur).



Efter pulveret er blevet helt opløst, trækkes en dosis på 0,5 ml af den rekonstituerede suspension op i en steril injektionssprøjte. En ny steril injektionssprøjte og kanyle skal anvendes til at trække hver af de 5 doser op af hætteglasset. Det anbefales, at der anvendes en 23G eller 25G kanyle.

Inden hver injektion skal den rekonstituerede suspension vippes forsigtigt igen.

Kontakt med desinfektionsmidler skal undgås, da det kan inaktivere viraene i vaccinen.

Efter rekonstitution med det medfølgende solvens skal Dengvaxia anvendes inden for 6 timer.

Delvist brugte flerdosis hætteglas skal opbevares ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C (dvs. i køleskab) og beskyttes mod lys.

Eventuelle resterende doser af vaccinen skal kasseres efter vaccinationsperioden eller inden for 6 timer efter rekonstitution, afhængigt af hvad der kommer først.

Et delvist brugt flerdosis hætteglas skal øjeblikkeligt kasseres, hvis:

- Der ikke blev anvendt steril teknik ved optrækning af dosis.
- Der ikke blev anvendt en ny steril injektionssprøjte og kanyle til rekonstitution eller optrækning af hver af de tidligere doser.
- Der er mistanke om, at det delvist brugte hætteglas er blevet kontamineret.
- Der er synligt tegn på kontaminering, som f.eks. en ændring i udseende.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.