

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**



Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dengvaxia, injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, esitäytetty ruisku nelivalenttinen denguerokote (elävä, heikennetty)

## 2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) käyttövalmista rokotetta sisältää:

Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 1 (elävä, heikennetty)\*.. 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/annos\*\*  
Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 2 (elävä, heikennetty)\*.. 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/annos\*\*  
Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 3 (elävä, heikennetty)\*.. 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/annos\*\*  
Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 4 (elävä, heikennetty)\*.. 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/annos\*\*

\*Tuotettu Vero-soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Tämä valmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja (GMO).

\*\*CCID<sub>50</sub>: annos, joka infektoi 50 % soluviljelmästä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: (ks. kohta 4.4)

Fenyylialaniini.....41 mikrogrammaa

Sorbitoli.....9,38 milligrammaa

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3 LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten

Ennen käyttökuntoon saattamista rokote on valkoista, homogeenista, kylmäkuivattua jauhetta, jota saattaa olla pohjalla paakkuuntuneena (mahdollinen pyöreä kakku).

Liuotin on kirkas ja väritön neste.

## 4 KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Dengvaxia on tarkoitettu dengueviruksen serotyyppien 1, 2, 3 ja 4 aiheuttaman denguekuumeen ehkäisyyn 6–45-vuotiaille henkilöille, joilla on ollut aiemmin dengueinfektio, joka on varmennettu testillä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Dengvaxia-rokotteen käytössä on noudatettava virallisia suosituksia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

## Annostus

### *6–45-vuotiaat lapset ja aikuiset*

Rokotusohjelma koostuu kolmesta injektioista, jotka annetaan 6 kuukauden välein. Yksi injektio on yksi käyttökuntoon saatettu annos (0,5 ml).

### *Tehosteannos*

Tehosteannoksen (-annosten) lisäarvoa ja oikeaa ajoitusta ei ole määritelty. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on esitetty kohdassa 5.1.

### *Alle 6-vuotiaat pediatriset potilaat*

Dengvaxia-valmistetta ei pidä käyttää alle 6-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

## Antotapa

Dengvaxia-valmistetta saa antaa ainoastaan henkilöille, joilla on ollut aiemmin dengueinfektio. Aiemmin sairastetun dengueinfektion täytyy olla varmennettu testillä, joka on joko dokumentoitu sairaushistoriaan tai tehty ennen rokottamista (ks. kohta 4.4).

Rokote annetaan ihonalaisena injektiona mieluiten olkavarteen hartialihaksen alueelle.

Ei saa antaa suonensisäisenä injektiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Dengvaxia-valmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen rokotteen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai aiemmin annetun Dengvaxia-rokotteen tai samoja aineosia sisältävän rokotteen antamisen jälkeen ilmennyt yliherkkyysreaktio.
- Henkilöt, joilla on perinnöllinen tai hankinnainen soluvälitteinen immuunivajavuus, mukaan lukien immunosuppressiiviset hoidot, kuten solunsalpaajahoito tai suuriannoksinen systeeminen kortikosteroidihoito (esimerkiksi 20 mg tai 2 mg/kg prednisonia vähintään 2 viikon ajan) rokotusta edeltäneiden neljän viikon aikana.
- Henkilöt, joilla on oireinen HIV-infektio tai oireeton HIV-infektio, johon liittyy näyttöä heikentyneestä immuunijärjestelmän toiminnasta.
- Raskaana olevat naiset (ks. kohta 4.6).
- Imettävät naiset (ks. kohta 4.6).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Yliherkkyys

Rokottamisen jälkeen mahdollisesti ilmenevän anafylaktisen reaktion varalta täytyy huolehtia, että asianmukaista hoitoa ja valvontaa on aina helposti saatavilla.

Esitetyjen ruiskujen kärkisuojuukset sisältävät luonnonkumin (lateksin) johdannaisia, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita lateksille herkille henkilöille.

### Samanaikaiset sairaudet

Dengvaxia-rokotteen antamista täytyy siirtää myöhempään ajankohtaan henkilöillä, joilla on kohtalainen vai vaikea kuumeinen tai akuutti sairaus.

### Pyörtyminen

Pyörtymistä voi ilmetä minkä tahansa rokotteen antamisen jälkeen tai jopa ennen rokottamista psykogeenisenä vasteena neulanpistolle. Kaatumisen aiheuttamien vammojen ehkäisyyn ja pyörtymisreaktioiden hoitoon on varauduttava.

### Aiemmin sairastetun dengueinfektion seulonta ennen rokottamista

Henkilöitä, joilla ei aiemmin ole ollut denguevirusinfektiota, ei pidä rokottaa, koska keskeisten kliinisten tutkimusten pitkäaikaisseurannassa on havaittu, että rokotetuilla henkilöillä, joilla ei aiemmin ole ollut infektiota, on suurentunut riski joutua sairaalaan denguen vuoksi tai sairastua kliinisesti vaikeaan denguekuumeeseen (ks. kohta 4.8).

Jos dokumentaatio aiemmasta denguevirusinfektiosta puuttuu, aiemmin sairastettu infektio täytyy varmistaa testillä ennen rokottamista (ks. kohta 4.2). Jotta vältetään rokottaminen väärän positiivisen tuloksen tapauksessa, on käytettävä vain testimenetelmiä, joiden spesifisyys ja ristireaktiivisuus ovat riittävät paikallisen epidemiologian perusteella, virallisten suositusten mukaisesti.

Ei-endeemisillä alueilla ja tartuntariskin ollessa pieni rokotteen käyttö tulee rajoittaa henkilöihin, joilla on odotettavissa tulevaisuudessa suuri denguelle altistumisen todennäköisyys.

Kaikissa denguen serologisen statuksen määrittämiseen käytettävissä väärin seropositiivisten tulosten riski on sitä suurempi, mitä pienempi on oikean seropositiivisen tuloksen saaneiden henkilöiden osuus. Näin ollen ennen rokottamista tehtävät testit ja rokottaminen tulee rajoittaa henkilöihin, joilla aiemmin sairastetun dengueinfektion todennäköisyys on suuri (esim. henkilöihin, jotka ovat aiemmin asuneet tai toistuvasti oleskelleet endeemisillä alueilla). Tavoitteena on minimoida väärin positiivisten testitulosten riski.

### Erityisryhmät

#### *Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi*

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä vähintään yhden kuukauden ajan kunkin annoksen saamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

#### *Matkailijat*

Ei ole kliinisiä tietoja, jotka tukisivat sellaisten ei-endeemisillä alueilla asuvien henkilöiden rokottamista, joilla aiemmin sairastetun dengueinfektion todennäköisyys on pieni ja jotka vain satunnaisesti matkustavat endeemisille alueille, joten tällaisten henkilöiden rokottamista ei suositella.

### Rokotteen antama suoja

Suojaavaa immuunivastetta ei välttämättä saavuteta kaikilla Dengvaxia-valmisteella rokotetuilla henkilöillä. Rokottamisen jälkeen on suositeltavaa edelleen suojautua hyttystenpistoilta.

### Dengvaxia sisältää fenyylialaniinia, natriumia ja sorbitolia

Dengvaxia sisältää 41 mikrogrammaa fenyylialaniinia per 0,5 ml:n annos. Fenyylialaniini voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa kertyy fenyylialaniinia, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä kunnolla.

Dengvaxia sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 0,5 ml:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Dengvaxia sisältää 9,38 milligrammaa sorbitolia per 0,5 ml:n annos.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

On suositeltavaa, että immunoglobuliineja tai immunoglobuliineja sisältäviä verivalmisteita, kuten verta tai plasmata, saaneiden potilaiden kohdalla odotetaan hoidon lopettamisen jälkeen vähintään 6 viikkoa, mieluiten 3 kuukautta, ennen Dengvaxia-rokotteen antoa, jotta estetään rokotteen sisältämien heikennettyjen virusten neutraloituminen.

Dengvaxia-rokotetta ei pidä antaa henkilöille, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa, kuten solunsalpaajahoitoa tai suuriannoksista systeemistä kortikosteroidihoitoa rokotusta edeltäneiden neljän viikon sisällä (ks. kohta 4.3).

#### Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Dengvaxia-rokotteen samanaikaista antoa Tdap-yhdistelmärokotteen (tetanustoksoidi, matala-annoksinen difteriatoksoidi ja soluton pertussistoksoidi, adsorboitu) kanssa on arvioitu yhdessä kliinisessä tutkimuksessa (629 iältään 9–60-vuotiasta lähtötilanteessa dengueseroposiitivista tutkittavaa). Tutkimuksessa Dengvaxia-rokotteen ensimmäisen annoksen kanssa samanaikaisesti annettuna Tdap-tehosteannoksella saavutettiin vähintään samanveroinen (non-inferior) humoraalinen immuunivaste kaikille Tdap-antigeeneille verrattuna rokotteiden peräkkäiseen antoon, kun vaste arvioitiin 28 päivän kuluttua Tdap-tehosteannoksen antamisesta dengueseroposiitivisilla tutkittavilla. Ensimmäinen Dengvaxia-annos tuotti dengueseroposiitivisilla tutkittavilla samankaltaisen immuunivasteen (titterien geometrisilla keskiarvoilla [GMT, geometric mean titer] ja seroposiitivisuusosuuksilla arvioituna) kaikkia neljää denguen serotyyppejä vastaan sekä ryhmässä, jossa rokotteet annettiin samanaikaisesti, että ryhmässä, jossa rokotteet annettiin peräkkäin.

Dengvaxia-rokotetta on arvioitu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joista toisessa (305 iältään 9–14-vuotiasta lähtötilanteessa dengueseroposiitivista tutkittavaa) sitä arvioitiin kaksivalenttisen HPV-rokotteen kanssa (ihmisen papilloomavirusrokote, rekombinantti) ja toisessa (197 iältään 9–13-vuotiasta lähtötilanteessa dengueseroposiitivista tutkittavaa) nelivalenttisen HPV-rokotteen kanssa. Kaksivalenttisen HPV-rokotteen ja Dengvaxia-rokotteen sekä nelivalenttisen HPV-rokotteen ja Dengvaxia-rokotteen tuottamien humoraalisten immuunivasteiden vähintään samanveroisuutta (non-inferiority) ei voitu arvioida 28 päivän kuluttua viimeisen injektion annosta, koska arviointiin soveltuvia tutkittavia oli vähän. Immunogeenisuusanalyysit ryhmässä, jossa rokotteet annettiin samanaikaisesti, ja ryhmässä, jossa rokotteet annettiin peräkkäin, olivat ainoastaan deskriptiivisiä.

Kaksivalenttisella HPV-rokotteella todettiin vastaavanlaiset GMT-arvot sekä ryhmässä, jossa rokotteet annettiin samanaikaisesti, että ryhmässä, jossa rokotteet annettiin peräkkäin, ja ryhmien väliset GMT-suhteet (samanaikainen/peräkkäinen anto) olivat lähellä arvoa 1 sekä HPV-16 että HPV-18 osalta. Ryhmien väliset GMT-suhteet (samanaikainen/peräkkäinen anto) olivat lähellä arvoa 1 kaikilla neljällä denguen serotyypillä.

Nelivalenttisella HPV-rokotteella ryhmien väliset GMT-suhteet (samanaikainen/peräkkäinen anto) olivat HPV-6 osalta lähellä arvoa 1 ja HPV-11, HPV-16 ja HPV-18 osalta noin 0,80. Ryhmien väliset GMT-suhteet (samanaikainen/peräkkäinen anto) olivat lähellä arvoa 1 serotyypeillä 1 ja 4 ja lähellä arvoa 0,80 serotyypeillä 2 ja 3.

Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Yhdessä näistä tutkimuksista ei saatu näyttöä rokotteiden reaktogeenisuuden lisääntymisestä tai turvallisuusprofiilin muuttumisesta, kun Tdap- tai HPV-rokotteet annettiin samanaikaisesti Dengvaxia-rokotteen kanssa.

Rokotteet on annettava aina eri kohtiin, jos Dengvaxia annetaan samanaikaisesti muiden injektiona annettavien rokotteiden kanssa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

## Raskaus

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). On vain vähän tietoja Dengvaxia-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole riittävästi tietoja, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä Dengvaxia-valmisteen mahdollisista vaikutuksista raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen ja postnataaliseen kehitykseen. Dengvaxia on eläviä heikennettyjä viruksia sisältävä rokote ja siksi vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä vähintään yhden kuukauden ajan jokaisen annoksen antamisen jälkeen.

## Imetys

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria imetykseen kohdistuvia vaikutuksia. On vain vähän kokemusta dengueviruksen erittymisestä rintamaidon välityksellä. Lisäksi koska Dengvaxia on eläviä heikennettyjä viruksia sisältävä rokote ja Dengvaxia-valmisteen käytöstä myyntiintulon jälkeen on vain vähän kokemusta imettävillä naisilla, Dengvaxia-rokote on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

## Hedelmällisyys

Valmisteella ei ole tehty erityisesti hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Dengvaxia-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

6–45-vuotiailla tutkittavilla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat rokotusta edeltävästä denguen serologisesta statuksesta riippumatta päänsärky (51 %), pistoskohdan kipu (49 %), huonovointisuus (41 %), lihaskipu (41 %), heikkous (32 %) ja kuume (14 %).

Haittavaikutukset ilmenivät 3 päivän kuluessa rokotteen antamisesta lukuun ottamatta kuumetta, joka ilmaantui 14 päivän sisällä injektion antamisen jälkeen. Nämä haittavaikutukset olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja lyhytkestoisia (0–3 vuorokautta).

Systeemisiä haittavaikutuksia näytti ilmenevän harvemmin toisen ja kolmannen Dengvaxia-injektion jälkeen verrattuna ensimmäiseen injektioon.

Allergiaa ja anafylaktisia reaktioita on ilmoitettu hyvin harvoin.

Kaiken kaikkiaan dengueseropositiivisilla tutkittavilla havaittiin samoja haittavaikutuksia, mutta pienemmällä esiintymistiheyksillä.

## Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu niiden esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$

Yleinen:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Melko harvinainen:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$

Harvinainen:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen: ( $< 1/10\ 000$ )

Tiedot 28 vuorokauden kuluessa minkä tahansa injektion annon jälkeen esiintyneistä haittavaikutuksista, jotka kerättiin kliinisissä tutkimuksissa 6–45-vuotiailta tutkittavilta reaktogeenisuuden arviointiin käytetyssä alaryhmässä (1 492 aikuista ja 4 434 lasta), sekä myyntiintulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on esitetty Taulukko 1 koskien 6–17-vuotiaita lapsia ja Taulukko 2 koskien 18–45-vuotiaita aikuisia.

**Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeen lapsilla (6–17-vuotiailla) ilmoitetut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittatapahtumat</b>
<b>Infektiot</b>	Melko harvinainen	Ylähengitystieinfektio
	Harvinainen	Nenänielutulehdus
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot, anafylaksia mukaan lukien*
<b>Hermosto</b>	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Harvinainen	Heitehuimaus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Harvinainen	Vetinen nuha Yskä Kipu suun ja nielun alueella
<b>Ruuansulatuselimistö</b>	Melko harvinainen	Oksentelu
	Harvinainen	Pahoinvointi
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		
	Harvinainen	Ihottuma Nokkosihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Hyvin yleinen	Lihaskipu
	Harvinainen	Niskakipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin yleinen	Huonovointisuus Heikkous Kuume Pistoskohdan reaktiot (kipu, punoitus)
	Yleinen	Pistoskohdan turvotus
	Melko harvinainen	Pistoskohdan reaktiot (kutina, kovettuma, verenvuoto, mustelma)
	Harvinainen	Vilunväristykset

\* Spontaanisti ilmoitettuja haittavaikutuksia.

**Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeen aikuisilla (18–45-vuotiailla) ilmoitetut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittatapahtumat</b>
<b>Infektiot</b>	Melko harvinainen	Ylähengitystieinfektio Nenänielutulehdus
<b>Veri ja imukudos</b>	Melko harvinainen	Lymfadenopatia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot, anafylaksia mukaan lukien*
<b>Hermosto</b>	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Melko harvinainen	Kipu suun ja nielun alueella Yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Melko harvinainen	Pahoinvointi Oksentelu Suun kuivuminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Melko harvinainen	Ihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Hyvin yleinen	Lihaskipu
	Melko harvinainen	Niskakipu Nivelkipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin yleinen	Pistoskohdan kipu Huonovointisuus Heikkous
	Yleinen	Kuume Pistoskohdan reaktiot (punoitus, mustelma, turvotus, kutina)
	Melko harvinainen	Pistoskohdan reaktiot (kovettuma, lämmöntunne) Väsytys Vilunväristykset
	Harvinainen	Pistoskohdan verenvuoto

\* Spontaanisti ilmoitettuja haittavaikutuksia.

Sairaalassa hoidettava ja/tai kliinisesti vaikea-asteinen denguekuume pitkän aikavälin turvallisuuden seurantatiedoissa

Kolmessa tehoa käsittelevässä tutkimuksessa rokotteen saaneita seurattiin pitkällä aikavälillä ensimmäisen injektion jälkeen. Näiden tietojen eksploratiivisessa analyysissä havaittiin, että rokotetuilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota, oli suurentunut riski joutua sairaalaan denguen ja kliinisesti vaikea-asteisen denguen vuoksi (yleisimmin 1. tai 2. asteen dengueverenvuotokuume [WHO 1997]). Keskeisistä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että 6–16-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota ja jotka saivat Dengvaxia-rokotteen, riski saada vaikea-asteinen denguekuume 6 vuoden aikana oli suurentunut verrattuna saman ikäisiin rokottamattomiin tutkittaviin. Pitkän aikavälin analyysistä saatujen arvioiden perusteella suurentunutta riskiä ilmeni pääasiassa kolmannen vuoden aikana ensimmäisen injektion annon jälkeen.

Tällaista suurentunutta riskiä ei havaittu henkilöillä, joilla oli aiemmin ollut denguevirusinfektio (ks. kohta 5.1).



## Pediatriset potilaat

### *Pediatriset tiedot 6–17-vuotiaista tutkittavista*

Pediatrisessa populaatiossa on havaittu enemmän kuumetapauksia ja pistoskohdan punoitusta (hyvin yleinen) kuin aikuisilla (yleinen).

Nokkosihottumaa (harvinainen) on ilmoitettu ainoastaan 6–17-vuotiailla tutkittavilla (ei yhtään tapausta aikuisilla).

### *Pediatriset tiedot alle 6-vuotiaista tutkittavista, toisin sanoen käyttöaiheessa määritellyn iän ulkopuolella*

Reaktogeenisuuden arviointiin käytetyssä alaryhmässä alle 6-vuotiailla oli yhteensä 2 192 tutkittavaa, joiden ikäjakauma oli seuraava: 1 287 alle 2-vuotiasta ja 905 iältään 2–5-vuotiasta.

Verrattuna yli 6-vuotiaisiin tutkittaviin, 2–5-vuotiailla tutkittavilla ilmoitettiin enemmän pistoskohdan turvotusta (esiintymistiheys: hyvin yleinen), ja lisäksi ilmoitettiin seuraavia haittatahtumia (esiintymistiheys: melko harvinainen): makulopapulaarinen ihottuma ja vähentynyt ruokahalu.

Pitkän aikavälin turvallisuuden seurantatiedot osoittivat, että sairaalahoitoa vaativan denguekuumeen ja kliinisesti vaikea-asteisen denguen riski oli suurentunut rokotteen saaneilla 2–5-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota, rokottamattomiin tutkittaviin verrattuna (ks. kohta 4.4).

Alle 2-vuotiailla tutkittavilla yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset minkä tahansa Dengvaxia-injektion antamisen jälkeen olivat kuume, ärtyneisyys, ruokahaluttomuus, epänormaali itkuisuus ja pistoskohdan arkuus.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

## **5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet, virusrokotteet, ATC-koodi: J07BX/ ei vielä määritelty

#### Vaikutusmekanismi

Dengvaxia sisältää eläviä heikennettyjä viruksia. Rokotteen antamisen jälkeen virukset replikoituvat paikallisesti ja aikaansaavat neutraloivia vasta-aineita ja soluvälitteisiä immuunivasteita neljää dengueviruksen serotyyppiä vastaan (tarkemmat tiedot jäljempänä alakohdassa Immunogeenisuus).

#### Kliininen teho

Dengvaxia-rokotteen kliinistä tehoa arvioitiin kolmessa tutkimuksessa: yhdessä supporttiivisessä tehoa koskeneessa vaiheen IIb tutkimuksessa (CYD23) Thaimaassa ja kahdessa laajassa tehoa koskeneessa keskeisessä vaiheen III tutkimuksessa: CYD14 Aasiassa (Indonesiassa, Malesiassa, Filippiineillä,

Thaimaassa ja Vietnaminissa) ja CYD15 Latinalaisessa Amerikassa (Brasiliassa, Kolumbiassa, Hondurasissa, Meksikossa, Puerto Ricossa).

Vaiheen IIb tutkimuksessa yhteensä 4 002 iältään 4–11-vuotiaasta tutkittavaa satunnaistettiin saamaan Dengvaxia- tai vertailuvalmistetta riippumatta siitä, oliko heillä ollut aiemmin denguevirusinfektio. Näistä tutkittavista 3 285 tutkittavaa oli 6–11-vuotiaita (2 184 tutkittavaa rokoteriikissä ja 1 101 tutkittavaa kontrolliryikissä).

Kahdessa keskeisessä vaiheen III tutkimuksessa (CYD14 ja CYD15) yhteensä noin 31 000 iältään 2–16-vuotiaasta tutkittavaa satunnaistettiin saamaan joko Dengvaxia- tai lumevalmistetta riippumatta siitä, oliko heillä ollut aiemmin dengueinfektio. Näistä tutkittavista 19 107 tutkittavaa, jotka saivat Dengvaxia-rokotteen (5 193 tutkittavaa CYD14-tutkimuksessa ja 13 914 tutkittavaa CYD15-tutkimuksessa), ja 9 538 tutkittavaa, jotka saivat lumevalmistetta (2 598 tutkittavaa CYD14-tutkimuksessa ja 6 940 tutkittavaa CYD15-tutkimuksessa), oli 6–16-vuotiaita.

CYD14- ja CYD15-tutkimusten alussa denguen seroprevalenssi tutkimuskeskusten sijaintipaikkojen koko väestössä oli 52,8–81,1 % CYD14-tutkimuksessa (Aasia ja Tyynenmeren alue) ja 55,7–92,7 % CYD15-tutkimuksessa (Latinalainen Amerika).

Tehoa arvioitiin 25 kuukautta kestäneen aktiivisen vaiheen aikana, jolloin seuranta oli suunniteltu kaikkien oireisten virologisesti varmennettujen denguetapausten (virologically-confirmed dengue, VCD) toteamisen maksimoimiseksi vaikeusasteesta riippumatta. Oireisten denguetapausten aktiivinen toteaminen aloitettiin päivänä, jolloin ensimmäinen injektio annettiin, ja sitä jatkettiin 13 kuukautta kolmannen injektion antamisen jälkeen.

Ensisijainen päätemuuttuja oli oireisten, virologisesti varmennettujen denguetapausten (VCD) ilmaantuvuuksien vertailu rokoteriikän ja kontrolliryikän välillä 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektion antamisesta.

Rokotteen tehon eksploratiivinen analyysi denguen serologisen statuksen mukaan tehtiin immunogeenisuusalaryikissä, jossa oli 2 000 tutkittavaa CYD14-tutkimuksesta, 2 000 tutkittavaa CYD15-tutkimuksesta ja 300 tutkittavaa CYD23-tutkimuksesta. Tähän alaryikään kuuluneista 2 580 6–16-vuotiaasta lähtötilanteessa dengueseroposiitivisesta tutkittavasta (noin 80 %) 1 729 sai rokotteen (656 CYD14-tutkimuksessa ja 1 073 CYD15-tutkimuksessa) ja 851 sai lumevalmistetta (339 CYD14-tutkimuksessa ja 512 CYD15-tutkimuksessa) (ks. myös alakohta Immunogeenisuus). Denguen serostatus mitattiin lähtötilanteessa (ennen ensimmäisen injektion antoa) PRNT<sub>50</sub>-menetelmällä (Plaque Reduction Neutralization Test).

#### *Kliininen teho endeemisillä alueilla asuvilla 6–16-vuotiailla, mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa*

Tutkimusten CYD14, CYD15 ja CYD23 rokotteen tehoa koskevat, ensisijaisen päätemuuttujan mukaiset tulokset (oireiset VCD-tapaukset 25 kuukauden aikana ensimmäisen annoksen antamisesta) 6–16-vuotiailla tutkittavilla (mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa) on esitetty taulukossa 3.

**Taulukko 3: Rokotteen teho (VE, vaccine efficacy) 25 kuukauden aikana ensimmäisen annoksen antamisesta oireisiä VCD-tapauksia vastaan, kun aiheuttajana oli mikä tahansa viruksen**

**neljästä serotyypistä, 6–16-vuotiailla tutkittavilla, joilla oli mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa.**

	CYD14		CYD15		CYD23		Yhdistetyt tulokset CYD14+CYD15		Yhdistetyt tulokset* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä
<b>Tapaukset/ henkilövuodet</b>	166 / 10 352	220 / 5 039	227 / 26 883	385 / 13 204	62 / 4 336	46 / 2 184	393 / 37 235	605 / 18 243	455 / 41 571	651 / 20 427
<b>VE % (95%CI)</b>	63,3 (54,9; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

N: tutkimukseen osallistuneiden määrä

Tapaukset: sellaisten tutkittavien määrä, joilla on ollut ainakin yksi oireinen virologisesti varmistettu denguejakso kyseessä olevana aikana

Henkilövuodet: riskiajan kokonaismäärä (vuosina) tutkittavilla tutkimusjakson aikana

CI = luottamusväli (confidence interval).

\*CYD14-, CYD15- ja CYD23-tutkimusten yhdistettyihin tuloksiin on suhtauduttava varauksella, koska CYD14/15 ja CYD23 -tutkimukset erosivat toisistaan denguen varmistamiseen käytettyjen testien ja äkillisen kuumetaudin määritelmän suhteen.

Dengvaxia-rokotteen teho 6–16-vuotiailla tutkittavilla viruksen minkä tahansa neljän serotyypin aiheuttamaa, oireista VCD-infektiota vastaan osoitettiin kaikissa kolmessa tutkimuksessa: CYD14, CYD15 ja CYD23 (ks. taulukko 3).

*Kliininen teho endeemisillä alueilla asuvilla, lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla 6–16-vuotiailla*

*Rokotteen teho (VE) oireisia VCD-tapauksia vastaan 6–16-vuotiailla tutkittavilla*

Rokotteen tehoa koskevat eksploraatiivisen analyysin tulokset oireisista VCD-tapauksista 25 kuukauden aikana ensimmäisen annoksen antamisesta 6–16-vuotiailla, lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla tutkittavilla on esitetty taulukossa 4 tutkimusten CYD14, CYD15 ja CYD23 immunogeenisuuden tarkasteluun käytetyille alaryhmälle.

**Taulukko 4: Rokotteen teho (VE) oireisia VCD-tapauksia vastaan, kun aiheuttajina oli mikä tahansa viruksen neljästä serotyypistä, 6–16-vuotiailla (lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla) tutkittavilla 25 kuukauden aikana ensimmäisen annoksen antamisesta**

	CYD14		CYD15		CYD23		Yhdistetyt tulokset CYD14+CYD15		Yhdistetyt tulokset* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä
<b>Tapaukset/ henkilövuodet</b>	12 / 1 320	25/671	8 / 2 116	23/994	2/248	5/114	20 / 3 436	48 / 1 665	22 / 3 684	53 / 1 779
<b>VE % (95 % CI)</b>	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

N: tutkimukseen osallistuneiden määrä

Tapaukset: sellaisten tutkittavien määrä, joilla on ollut ainakin yksi oireinen virologisesti varmistettu denguejakso kyseessä olevana aikana

Henkilövuodet: riskiajan kokonaismäärä (vuosina) tutkittavilla tutkimusjakson aikana

CI: luottamusväli (confidence interval).

Ei laskettu: tapausten puuttumisen vuoksi rokote- ja kontrolliryhmässä rokotteen tehoa tai luottamusväliä ei voida laskea.

\*CYD14-, CYD15- ja CYD23-tutkimusten yhdistettyihin tuloksiin on suhtauduttava varauksella, koska CYD14/15 ja CYD23 -tutkimukset erosivat toisistaan denguen varmistamiseen käytettyjen testien ja äkillisen kuumetaudin määritelmän suhteen.

suhteen.

Rokotteen kokonaisteho koski neljää serotyyppiä. Tietoja on vähän, koska lähtötilanteen immuuniatusta koskevia tietoja kerättiin aluksi vain pienestä tutkittavien alaryhmästä. Rokotteen teho oireista VCD-infektiota vastaan, kun aiheuttajana oli serotyyppi 1 [76,8 (46,1; 90,0)] tai serotyyppi 2 [55,5 (-15,5; 82,8)], oli yleensä heikompi kuin serotyypin 3 [89,6 (63,7; 97,0)] tai serotyypin 4 [96,5 (73,4; 99,5)] kohdalla 25 kuukauden aikana ensimmäisen annoksen antamisesta 6–16-vuotiailla, lähtötilanteessa seropositivisilla tutkittavilla (tutkimusten CYD14, CYD15 ja CYD23 immunogeenisuuden tarkasteluun käytetty alaryhmä). Teho on 6–8-vuotiailla lapsilla yleensä hieman heikompi kuin 9–16-vuotiailla.

#### *Rokotteen teho sairaalahoitoa vaativia ja vaikea-asteisia VCD-tapauksia vastaan 6–16-vuotiailla tutkittavilla*

6–16-vuotiailla, lähtötilanteessa dengueseropositivisilla tutkittavilla (alaryhmä, jossa tarkasteltiin immunogeenisuutta) raportoitiin 25 kuukauden aikana ensimmäisen injektion antamisesta kaksi kliinisesti vaikea-asteista VCD-tapausta CYD14-tutkimuksessa ja yksi CYD15-tutkimuksessa kontrolliryhmässä eikä yhtään tapausta rokoteriimissä. CYD14-tutkimuksessa raportoitiin kahdeksan sairaalahoitoa vaatinutta VCD-tapausta kontrolliryhmässä ja yksi rokoteriimissä, ja CYD15-tutkimuksessa raportoitiin kaksi sairaalahoitoa vaatinutta VCD-tapausta kontrolliryhmässä eikä yhtään tapausta rokoteriimissä. Näiden tietojen perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä immunogeenisuuden tarkasteluun tarkoitettussa alaryhmässä todettujen tapausten pienen määrän vuoksi.

Tehoa arvioitiin kohtalaisen tai hyvin endeemisillä alueilla, eikä näiden arvioiden perusteella välttämättä pystytä päättämään, miten hyvin rokote suojaa muissa epidemiologisissa tilanteissa.

#### *Kliininen teho endeemisillä alueilla asuvilla 17–45-vuotiailla*

Kliinistä tehoa arvioivia tutkimuksia ei ole tehty endeemisillä alueilla asuvilla 17–45-vuotiailla henkilöillä. Arvio rokotteen kliinisestä tehosta on tehty sen immunogeenisuutta koskevien tietojen perusteella (ks. jäljempänä kohta *Immunogeenisuus endeemisillä alueilla asuvilla 18–45-vuotiailla*).

#### *Rokotteen antama pitkäaikainen suoja*

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että teho yleensä heikkenee ajan myötä. Kahden viimeisen seurantavuoden aikana (vuodet 5 ja 6) ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen rokotteen teho oireista VCD-infektiota vastaan (alaryhmä, jossa tarkasteltiin immunogeenisuutta, yhdistetyt tulokset tutkimuksista CYD14 ja CYD15) oli 14,6 % (95 %:n luottamusväli: -74,7; 58,3) aiemmin dengueinfektion sairastaneilla 6–16-vuotiailla tutkittavilla. Tehon säilyminen saattaa vaihdella epidemiologisten tilanteiden mukaan.

## Immunogeenisuus

Rokotteen antaman suojan immunologista korrelaattia ei ole määritelty. Kliinisen kehityksen aikana immunogeenisuustiedot kerättiin yhteensä 7 262 tutkittavalta, jotka olivat iältään 9 kuukautta–60-vuotiaita ja jotka saivat vähintään yhden rokoteinjektion.

Näistä tutkittavista yhteensä 3 498 tutkittavaa oli endeemisillä alueilla asuvia ja denguekuumeelle immuuneja, iältään 6–45-vuotiaita, jotka saivat vähintään yhden Dengvaxia-injektion. Suurin osa tutkittavista oli iältään 6–17-vuotiaita (n = 2 836).

Kliinisen kehityksen aikana neutraloivia vasta-ainetittereitä mitattiin kullekin serotyypille PRNT-menetelmällä (Plaque Reduction Neutralization Test) ja ne ilmoitettiin titterien geometrisina keskiarvoina (GMT, geometric mean titer).

Seuraavissa taulukoissa denguen serologinen status lähtötilanteessa (ennen ensimmäistä injektiota) määriteltiin seuraavasti:

- Dengueseropositiivisuus, jos PRNT<sub>50</sub>-titteri oli  $\geq 10$  [1/diluutio] (herkkyysrajan alin arvo, LLOQ) vähintään yhtä serotyyppiä vastaan.
- Dengueseronegatiivisuus, jos PRNT<sub>50</sub>-titteri mitä tahansa neljästä serotyypistä vastaan alitti herkkyysrajan alimman arvon.

### Immunogeenisuus endeemisillä alueilla asuvilla 6–8-vuotiailla

CYD14-tutkimuksessa lähtötilanteessa ja 28 päivän kuluttua kolmannen rokoteannoksen antamisesta mitatut GMT-arvot 6–8-vuotiailla tutkittavilla on esitetty taulukossa 5.

**Taulukko 5: Immunogeenisuus dengueseropositiivisilla 6–8-vuotiailla tutkittavilla CYD14-tutkimuksessa endeemisillä alueilla**

Tutkimus	N	Serotyyppi 1		Serotyyppi 2		Serotyyppi 3		Serotyyppi 4	
		GMT ennen 1. annosta (95 % CI)	GMT 3. annoksen jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. annosta (95 % CI)	GMT 3. annoksen jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. annosta (95 % CI)	GMT 3. annoksen jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. annosta (95 % CI)	GMT 3. annoksen jälkeen (95 % CI)
CYD14	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86,0; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63,0)	175 (145; 211)

N: tutkittavien määrä, joiden vasta-ainetitterit olivat saatavilla kyseisestä päätemuuttujasta

Dengueseropositiivisiksi katsottiin tutkittavat, joiden lähtötilanteen titterit olivat vähintään herkkyysrajan (LLOQ, lower limit of quantification) alimmalla tasolla vähintään yhtä denguen serotyyppiä vastaan

CI: luottamusväli

CYD14: Indonesia, Malesia, Filippiinit, Thaimaa, Vietnam.

### Immunogeenisuus endeemisillä alueilla asuvilla 9–17-vuotiailla

CYD14- ja CYD15-tutkimuksissa lähtötilanteessa ja 28 päivän kuluttua kolmannen rokoteannoksen antamisesta mitatut GMT-arvot 9–16-vuotiailla tutkittavilla on esitetty Taulukko 6.

**Taulukko 6: Immunogeenisuus dengueseropositiivisilla 9–16-vuotiailla tutkittavilla CYD14- ja CYD15-tutkimuksissa endeemisillä alueilla**

Tutkimus	N	Serotyyppi 1		Serotyyppi 2		Serotyyppi 3		Serotyyppi 4	
		GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)
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	1048	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: tutkittavien määrä, joiden vasta-ainetitterit olivat saatavilla kyseisestä päätemuuttujasta

Dengueseropositiivisiksi katsottiin tutkittavat, joiden lähtötilanteen titterit olivat vähintään herkkyysrajan (LLOQ, lower limit of quantitation) alimmalla tasolla vähintään yhtä denguen serotyyppiä vastaan

CI: luottamusväli

CYD14: Indonesia, Malesia, Filippiinit, Thaimaa, Vietnam.

CYD15: Brasilia, Kolumbia, Honduras, Meksiko, Puerto Rico.

### *Immunogeenisuus endeemisillä alueilla asuvilla 18–45-vuotiailla*

CYD-denguerokotteen lopullisen koostumuksen immunogeenisuutta endeemisillä alueilla asuvilla 18–45-vuotiailla aikuisilla arvioitiin kolmessa tutkimuksessa, jotka kaikki tehtiin Aasian ja Tyynenmeren alueella (CYD22 Vietnamissa, CYD28 Singaporessa ja CYD47 Intiassa).

Lähtötilanteessa ja 28 päivän kuluttua kolmannen rokoteannoksen antamisesta mitatut GMT-arvot 18–45-vuotiailla tutkittavilla on esitetty Taulukko 7.

**Taulukko 7: Immunogeenisuus dengueseropositiivisilla 18–45-vuotiailla tutkittavilla endeemisillä alueilla**

Tutkimus	N	Serotyyppi 1		Serotyyppi 2		Serotyyppi 3		Serotyyppi 4	
		GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1626)	437 (240; 797)	937 (586; 1499)	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: tutkittavien määrä, joiden vasta-ainetitterit olivat saatavilla kyseisestä päätemuuttujasta

Dengueseropositiivisiksi katsottiin tutkittavat, joiden lähtötilanteen titterit olivat vähintään herkkyysrajan (LLOQ, lower limit of quantitation) alimmalla tasolla vähintään yhtä denguen serotyyppiä vastaan

CI: luottamusväli

CYD28: Maa, jossa tautia esiintyy endeemisenä vain vähän

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapore; CYD47: Intia

Tehoa koskevat arviot perustuvat edellä esitettyyn saatavilla olevaan tietoon ja kokonaistuloksiin. Endeemisillä alueilla asuvilla 18–45-vuotiailla aikuisilla tehdyistä tutkimuksista saadut immunogeenisuustiedot osoittavat, että jokaisen serotyypin GMT-arvot ovat kolmannen injektion jälkeen aikuisilla yleisesti suuremmat kuin CYD14- ja CYD15-tutkimuksiin osallistuneilla lapsilla ja nuorilla. Näin ollen rokotteen antaman suojan odotetaan olevan vähintään yhtä hyvä endeemisillä alueilla asuvilla aikuisilla, vaikka tehon todellista suuruutta suhteessa lapsilla ja nuorilla havaittuun tehoon ei tiedetä.

## Vasta-aineiden pysyvyys pitkällä aikavälillä

GMT-arvot säilyivät kolmannen rokoteannoksen antamisen jälkeen vähintään 6-vuotiailla tutkittavilla tutkimuksissa CYD14 ja CYD15. Vuotena 5 kolmannen injektion antamisen jälkeen GMT-arvot olivat edelleen suurempia kuin ennen rokottamista mitatut GMT-arvot siitä huolimatta, että kaikkien neljän serotyypin GMT-arvot laskivat kolmannen rokoteannoksen antamisen jälkeen mitattuihin GMT-arvoihin verrattuna. GMT-pitoisuudet riippuvat henkilön iästä ja denguen serologisesta statuksesta lähtötilanteesta.

Tehosteannoksen vaikutusta arvioitiin endeemisillä alueilla asuvilla 9–50-vuotiailla tutkittavilla kolmen annoksen rokotosohjelman jälkeen (tutkimukset CYD63, CYD64 ja CYD65). Tehosteannoksen antamisen jälkeen ei havaittu neutraloivien vasta-ainetitterien tilapäistä suurenemista tai havaittiin niiden vähäistä suurenemista. Tehosteannoksen vaikutus vaihteli eri serotyypeillä ja eri tutkimuksissa. Denvaxia-valmisteen puutteellisen/vähäisen tehostevaikutuksen mekanismeja tai kliinisiä vaikutuksia ei edelleenkään ymmärretä.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Dengvaxia-valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, paikallisen siedettävyyden arviointi mukaan lukien, sekä kehitys- ja lisääntymistoksikologiaohjelmaa koskevat ei-kliiniset turvallisuustiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Jakautumista ja pinta-antigeenien irtoamista arvioineessa tutkimuksessa ei todettu Dengvaxia-rokotteen sisältämän RNA:n vapautumista, joten rokotetut eivät muodosta tartuntariskiä ympäristölle tai muille henkilöille. Neurovirulenssitutkimuksessa on osoitettu, että CYD-denguerokote ei ole neurotoksinen.

## **6 FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kuiva-aine:

Välttämättömät aminohapot, mukaan lukien fenyyialaniini

Ei-välttämättömät aminohapot

Arginiinihydrokloridi

Sakkarosi

Trehaloosidihydraatti

Sorbitoli (E420)

Trometamoli

Urea

Kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi pH:n säätämiseen

#### Liuotin:

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Dengvaxia-valmistetta ei saa sekoittaa muiden rokotteiden tai lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

Dengvaxia on käytettävä välittömästi valmisteen mukana toimitettavalla liuottimella käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun Dengvaxia-rokotteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

- Injektiokuiva-aine (1 annos) injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (halogeenibutyylä) ja repäisykorkki (alumiini, polypropeeni) + 0,5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin 1 lasia), jossa on männän tulppa (halogeenibutyylä) ja kärkisuojuus (elastomeeri) ja kaksi erillistä neulaa.

Pakkaus sisältää 1 tai 10 annosta.

- Injektiokuiva-aine (1 annos) injektiopullossa (tyypin 1 lasia), jossa on tulppa (halogeenibutyylä) ja repäisykorkki (alumiini, polypropeeni) + 0,5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin 1 lasia), jossa on männän tulppa (halogeenibutyylä) ja kärkisuojuus (elastomeeri).

Pakkaus sisältää 1 tai 10 annosta.

Esitäytettyjen ruiskujen kärkisuojuukset sisältävät luonnonkumin (lateksin) johdannaisia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Kosketusta desinfiointiaineisiin on vältettävä, koska ne saattavat inaktivoida rokotteen sisältämiä viruksia.

Dengvaxia täytyy saattaa käyttökuntoon ennen rokotteen antoa.

Dengvaxia saatetaan käyttökuntoon lisäämällä koko sinisellä etiketillä varustetun esitäytetyn ruiskun sisältämä liuotinmäärä (natriumkloridiliuos, 0,4 %) kylmäkuivattua kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon, jossa on kellertävän vihreä repäisykorkki.

1. Kiinnitä steriili neula esitäytettyyn ruiskuun liuottimen siirtämistä varten. Neula täytyy kiinnittää ruiskuun tiiviisti kiertämällä sitä neljänneskiertos.
2. Siirrä esitäytetyn ruiskun koko sisältö kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon.
3. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen rokotteen antoa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen Dengvaxia on kirkas, väritön neste, joka saattaa sisältää valkoisia tai läpikuultavia (luonteeltaan endogeenisiä) hiukkasia.

Kun kuiva-aine on kokonaan liuennut, 0,5 ml:n annos käyttökuntoon saatettua suspensiota vedetään samaan ruiskuun. Kiinnitä ruiskuun uusi steriili neula injektion antamista varten.

Dengvaxia täytyy käyttää välittömästi valmisteen mukana toimitettavalla liuottimella käyttökuntoon saattamisen jälkeen.



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Ranska

**8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. joulukuuta 2018

**10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dengvaxia, injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten moniannospakkauksissa nelivalenttinen denguerokote (elävä, heikennetty)

## 2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) käyttövalmista rokotetta sisältää:

Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 1 (elävä, heikennetty)\*.. 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/annos\*\*  
Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 2 (elävä, heikennetty)\*.. 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/annos\*\*  
Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 3 (elävä, heikennetty)\*.. 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/annos\*\*  
Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 4 (elävä, heikennetty)\*.. 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/annos\*\*

\*Tuotettu Vero-soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Tämä valmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja (GMO).

\*\*CCID<sub>50</sub>: annos, joka infektoi 50 % soluviljelmästä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: (ks. kohta 4.4)

Fenyylialaniini.....8 mikrogrammaa

Sorbitoli.....1,76 milligrammaa

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3 LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten

Ennen käyttökuntoon saattamista rokote on valkoista, homogeenista, kylmäkuivattua jauhetta, jota saattaa olla pohjalla paakkuuntuneena (mahdollinen pyöreä kakku).

Liuotin on kirkas ja väritön neste.

## 4 KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Dengvaxia on tarkoitettu dengueviruksen serotyyppien 1, 2, 3 ja 4 aiheuttaman denguekuumeen ehkäisyyn 6–45-vuotiaille henkilöille, joilla on ollut aiemmin dengueinfektio, joka on varmennettu testillä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Dengvaxia-rokotteen käytössä on noudatettava virallisia suosituksia.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### *6–45-vuotiaat lapset ja aikuiset*

Rokotusohjelma koostuu kolmesta injektioista, jotka annetaan 6 kuukauden välein. Yksi injektio on yksi käyttökuntoon saatettu annos (0,5 ml).

#### *Tehosteannos*

Tehosteannoksen (-annosten) lisäarvoa ja oikeaa ajoitusta ei ole määritetty. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on esitetty kohdassa 5.1.

#### *Alle 6-vuotiaat pediatriset potilaat*

Dengvaxia-valmistetta ei pidä käyttää alle 6-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

### Antotapa

Dengvaxia-valmistetta saa antaa ainoastaan henkilöille, joilla on ollut aiemmin dengueinfektio. Aiemmin sairastetun dengueinfektion täytyy olla varmennettu testillä, joka on joko dokumentoitu sairaushistoriaan tai tehty ennen rokottamista (ks. kohta 4.4).

Rokote annetaan ihonalaisena injektiona mieluiten olkavarteen hartialihaksen alueelle.

Ei saa antaa suonensisäisenä injektiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Dengvaxia-valmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen rokotteen antoa.

## 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai aiemmin annetun Dengvaxia-rokotteen tai samoja aineosia sisältävän rokotteen antamisen jälkeen ilmennyt yliherkkyysreaktio.
- Henkilöt, joilla on perinnöllinen tai hankinnainen soluvälitteinen immuunivajavuus, mukaan lukien immunosuppressiiviset hoidot, kuten solunsalpaajahoito tai suuriannoksinen systeeminen kortikosteroidihoito (esimerkiksi 20 mg tai 2 mg/kg prednisonia vähintään 2 viikon ajan) rokotusta edeltäneiden neljän viikon aikana.
- Henkilöt, joilla on oireinen HIV-infektio tai oireeton HIV-infektio, johon liittyy näyttöä heikentyneestä immuunijärjestelmän toiminnasta.
- Raskaana olevat naiset (ks. kohta 4.6).
- Imettävät naiset (ks. kohta 4.6).

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Yliherkkyys

Rokottamisen jälkeen mahdollisesti ilmenevän anafylaktisen reaktion varalta täytyy huolehtia, että asianmukaista hoitoa ja valvontaa on aina helposti saatavilla.

### Samanaikaiset sairaudet

Dengvaxia-rokotteen antamista täytyy siirtää myöhempään ajankohtaan henkilöillä, joilla on kohtalainen vai vaikea kuumeinen tai akuutti sairaus.

### Pyörtyminen

Pyörtymistä voi ilmetä minkä tahansa rokotteen antamisen jälkeen tai jopa ennen rokottamista psykogeenisenä vasteena neulanpistolle. Kaatumisen aiheuttamien vammojen ehkäisyyn ja pyörtymisreaktioiden hoitoon on varauduttava.

### Aiemmin sairastetun dengueinfektion seulonta ennen rokottamista

Henkilöitä, joilla ei aiemmin ole ollut denguevirusinfektiota, ei pidä rokottaa, koska keskeisten kliinisten tutkimusten pitkäaikaisseurannassa on havaittu, että rokotetuilla henkilöillä, joilla ei aiemmin ole ollut infektiota, on suurentunut riski joutua sairaalaan denguen vuoksi tai sairastua kliinisesti vaikeaan denguekuumeeseen (ks. kohta 4.8).

Jos dokumentaatio aiemmasta denguevirusinfektiosta puuttuu, aiemmin sairastettu infektio täytyy varmistaa testillä ennen rokottamista (ks. kohta 4.2). Jotta vältetään rokottaminen väärän positiivisen tuloksen tapauksessa, on käytettävä vain testimenetelmiä, joiden spesifisyys ja ristireaktiivisuus ovat riittävät paikallisen epidemiologian perusteella, virallisten suositusten mukaisesti.

Ei-endeemisillä alueilla ja tartuntariskin ollessa pieni rokotteen käyttö tulee rajoittaa henkilöihin, joilla on odotettavissa tulevaisuudessa suuri denguelle altistumisen todennäköisyys. Kaikissa denguen serologisen statuksen määrittämiseen käytettävissä testeissä väärin seropositiivisten tulosten riski on sitä suurempi, mitä pienempi on oikean seropositiivisen tuloksen saaneiden henkilöiden osuus. Näin ollen ennen rokottamista tehtävät testit ja rokottaminen tulee rajoittaa henkilöihin, joilla aiemmin sairastetun dengueinfektion todennäköisyys on suuri (esim. henkilöihin, jotka ovat aiemmin asuneet tai toistuvasti oleskelleet endeemisillä alueilla). Tavoitteena on minimoida väärin positiivisten testitulosten riski.

### Erityisryhmät

#### *Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi*

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä vähintään yhden kuukauden ajan kunkin annoksen saamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

#### *Matkailijat*

Ei ole kliinisiä tietoja, jotka tukisivat sellaisten ei-endeemisillä alueilla asuvien henkilöiden rokottamista, joilla aiemmin sairastetun dengueinfektion todennäköisyys on pieni ja jotka vain satunnaisesti matkustavat endeemisille alueille, joten tällaisten henkilöiden rokottamista ei suositella.

### Rokotteen antama suoja

Suojaavaa immuunivastetta ei välttämättä saavuteta kaikilla Dengvaxia-valmisteella rokotetuilla henkilöillä. Rokottamisen jälkeen on suositeltavaa edelleen suojautua hyttystenpistoilta.

### Dengvaxia sisältää fenyylialaniinia, natriumia ja sorbitolia

Dengvaxia sisältää 8 mikrogrammaa fenyylialaniinia per 0,5 ml:n annos. Fenyylialaniini voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa kertyy fenyylialaniinia, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä kunnolla.

Dengvaxia sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 0,5 ml:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Dengvaxia sisältää 1,76 milligrammaa sorbitolia per 0,5 ml:n annos.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

On suositeltavaa, että immunoglobuliineja tai immunoglobuliineja sisältäviä verivalmisteita, kuten verta tai plasmata, saaneiden potilaiden kohdalla odotetaan hoidon lopettamisen jälkeen vähintään 6 viikkoa, mieluiten 3 kuukautta, ennen Dengvaxia-rokotteen antoa, jotta estetään rokotteen sisältämien heikennettyjen virusten neutraloituminen.

Dengvaxia-rokotetta ei pidä antaa henkilöille, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa, kuten solunsalpaajahoidoa tai suuriannoksista systeemistä kortikosteroidihoitoa rokotusta edeltäneiden neljän viikon sisällä (ks. kohta 4.3).

##### Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Dengvaxia-rokotteen samanaikaista antoa Tdap-yhdistelmärokotteen (tetanustoksoidi, matala-annoksinen difteriatoksoidi ja soluton pertussistoksoidi, adsorboitu) kanssa on arvioitu yhdessä kliinisessä tutkimuksessa (629 iältään 9–60-vuotiasta lähtötilanteessa dengueseropositivista tutkittavaa). Tutkimuksessa Dengvaxia-rokotteen ensimmäisen annoksen kanssa samanaikaisesti annettuna Tdap-tehosteannoksella saavutettiin vähintään samanveroinen (non-inferior) humoraalinen immuunivaste kaikille Tdap-antigeeneille verrattuna rokotteiden peräkkäiseen antoon, kun vaste arvioitiin 28 päivän kuluttua Tdap-tehosteannoksen antamisesta dengueseropositivisilla tutkittavilla. Ensimmäinen Dengvaxia-annos tuotti dengueseropositivisilla tutkittavilla samankaltaisen immuunivasteen (titterien geometrisilla keskiarvoilla [GMT, geometric mean titer] ja seropositivisuusosuuksilla arvioituna) kaikkia neljää denguen serotyyppiä vastaan sekä ryhmässä, jossa rokotteet annettiin samanaikaisesti, että ryhmässä, jossa rokotteet annettiin peräkkäin.

Dengvaxia-rokotetta on arvioitu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joista toisessa (305 iältään 9–14-vuotiasta lähtötilanteessa dengueseropositivista tutkittavaa) sitä arvioitiin kaksivalenttisen HPV-rokotteen kanssa (ihmisen papilloomavirusrokote, rekombinantti) ja toisessa (197 iältään 9–13-vuotiasta lähtötilanteessa dengueseropositivista tutkittavaa) nelivalenttisen HPV-rokotteen kanssa. Kaksivalenttisen HPV-rokotteen ja Dengvaxia-rokotteen sekä nelivalenttisen HPV-rokotteen ja Dengvaxia-rokotteen tuottamien humoraalisten immuunivasteiden vähintään samanveroisuutta (non-inferiority) ei voitu arvioida 28 päivän kuluttua viimeisen injektion annosta, koska arviointiin soveltuvia tutkittavia oli vähän. Immunogeenisuusanalyysit ryhmässä, jossa rokotteet annettiin samanaikaisesti, ja ryhmässä, jossa rokotteet annettiin peräkkäin, olivat ainoastaan deskriptiivisiä.

Kaksivalenttisella HPV-rokotteella todettiin vastaavanlaiset GMT-arvot sekä ryhmässä, jossa rokotteet annettiin samanaikaisesti, että ryhmässä, jossa rokotteet annettiin peräkkäin, ja ryhmien väliset GMT-suhteet (samanaikainen/peräkkäinen anto) olivat lähellä arvoa 1 sekä HPV-16 että HPV-18 osalta. Ryhmien väliset GMT-suhteet (samanaikainen/peräkkäinen anto) olivat lähellä arvoa 1 kaikilla neljällä denguen serotyypillä.

Nelivalenttisella HPV-rokotteella ryhmien väliset GMT-suhteet (samanaikainen/peräkkäinen anto) olivat HPV-6 osalta lähellä arvoa 1 ja HPV-11, HPV-16 ja HPV-18 osalta noin 0,80. Ryhmien väliset GMT-suhteet (samanaikainen/peräkkäinen anto) olivat lähellä arvoa 1 serotyypeillä 1 ja 4 ja lähellä arvoa 0,80 serotyypeillä 2 ja 3.

Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Yhdessä näistä tutkimuksista ei saatu näyttöä rokotteiden reaktogeenisuuden lisääntymisestä tai turvallisuusprofiilin muuttumisesta, kun Tdap- tai HPV-rokotteet annettiin samanaikaisesti Dengvaxia-rokotteen kanssa.

Rokotteet on annettava aina eri kohtiin, jos Dengvaxia annetaan samanaikaisesti muiden injektiona annettavien rokotteiden kanssa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

## Raskaus

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). On vain vähän tietoja Dengvaxia-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole riittävästi tietoja, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä Dengvaxia-valmisteen mahdollisista vaikutuksista raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen ja postnataaliseen kehitykseen. Dengvaxia on eläviä heikennettyjä viruksia sisältävä rokote ja siksi vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä vähintään yhden kuukauden ajan jokaisen annoksen antamisen jälkeen.

## Imetys

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria imetykseen kohdistuvia vaikutuksia. On vain vähän kokemusta dengueviruksen erittymisestä rintamaidon välityksellä. Lisäksi koska Dengvaxia on eläviä heikennettyjä viruksia sisältävä rokote ja Dengvaxia-valmisteen käytöstä myyntiintulon jälkeen on vain vähän kokemusta imettävillä naisilla, Dengvaxia-rokote on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

## Hedelmällisyys

Valmisteella ei ole tehty erityisesti hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Dengvaxia-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

6–45-vuotiailla tutkittavilla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat rokotusta edeltävästä denguen serologisesta statuksesta riippumatta päänsärky (51 %), pistoskohdan kipu (49 %), huonovointisuus (41 %), lihaskipu (41 %), heikkous (32 %) ja kuume (14 %).

Haittavaikutukset ilmenivät 3 päivän kuluessa rokotteen antamisesta lukuun ottamatta kuumeita, joka ilmaantui 14 päivän sisällä injektion antamisen jälkeen. Nämä haittavaikutukset olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja lyhytkestoisia (0–3 vuorokautta).

Systeemisiä haittavaikutuksia näytti ilmenevän harvemmin toisen ja kolmannen Dengvaxia-injektion jälkeen verrattuna ensimmäiseen injektioon.

Allergiaa ja anafylaktisia reaktioita on ilmoitettu hyvin harvoin.

Kaiken kaikkiaan dengueseropositiivisilla tutkittavilla havaittiin samoja haittavaikutuksia, mutta pienemmällä esiintymistiheyksillä.

## Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu niiden esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$

Yleinen:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Melko harvinainen:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$

Harvinainen:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen: ( $< 1/10\ 000$ )

Tiedot 28 vuorokauden kuluessa minkä tahansa injektion annon jälkeen esiintyneistä haittavaikutuksista, jotka kerättiin kliinisissä tutkimuksissa 6–45-vuotiailta tutkittavilta reaktogeenisuuden arviointiin käytetyssä alaryhmässä (1 492 aikuista ja 4 434 lasta), sekä myyntiintulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on esitetty Taulukko 1 koskien 6–17-vuotiaita lapsia ja Taulukko 2 koskien 18–45-vuotiaita aikuisia.

**Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeen lapsilla (6–17-vuotiailla) ilmoitetut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittatapahtumat</b>
<b>Infektiot</b>	Melko harvinainen	Ylähengitystieinfektio
	Harvinainen	Nenänielutulehdus
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot, anafylaksia mukaan lukien*
<b>Hermosto</b>	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Harvinainen	Heitehuimaus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Harvinainen	Vetinen nuha Yskä Kipu suun ja nielun alueella
<b>Ruuansulatuselimistö</b>	Melko harvinainen	Oksentelu
	Harvinainen	Pahoinvointi
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		
	Harvinainen	Ihottuma Nokkosihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Hyvin yleinen	Lihaskipu
	Harvinainen	Niskakipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin yleinen	Huonovointisuus Heikkous Kuume Pistoskohdan reaktiot (kipu, punoitus)
	Yleinen	Pistoskohdan turvotus
	Melko harvinainen	Pistoskohdan reaktiot (kutina, kovettuma, verenvuoto, mustelma)
	Harvinainen	Vilunväristykset

\* Spontaanisti ilmoitettuja haittavaikutuksia.

**Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeen aikuisilla (18–45-vuotiailla) ilmoitetut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittatapahtumat</b>
<b>Infektiot</b>	Melko harvinainen	Ylähengitystieinfektio Nenänielutulehdus
<b>Veri ja imukudos</b>	Melko harvinainen	Lymfadenopatia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot, anafylaksia mukaan lukien*
<b>Hermosto</b>	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Melko harvinainen	Kipu suun ja nielun alueella Yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Melko harvinainen	Pahoinvointi Oksentelu Suun kuivuminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Melko harvinainen	Ihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Hyvin yleinen	Lihaskipu
	Melko harvinainen	Niskakipu Nivelkipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin yleinen	Pistoskohdan kipu Huonovointisuus Heikkous
	Yleinen	Kuume Pistoskohdan reaktiot (punoitus, mustelma, turvotus, kutina)
	Melko harvinainen	Pistoskohdan reaktiot (kovettuma, lämmöntunne) Väsytys Vilunväristykset
	Harvinainen	Pistoskohdan verenvuoto

\* Spontaanisti ilmoitettuja haittavaikutuksia.

Sairaalassa hoidettava ja/tai kliinisesti vaikea-asteinen denguekuume pitkän aikavälin turvallisuuden seurantatiedoissa

Kolmessa tehoa käsittelevässä tutkimuksessa rokotteen saaneita seurattiin pitkällä aikavälillä ensimmäisen injektion jälkeen. Näiden tietojen eksploratiivisessa analyysissä havaittiin, että rokotetuilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota, oli suurentunut riski joutua sairaalaan denguen ja kliinisesti vaikea-asteisen denguen vuoksi (yleisimmin 1. tai 2. asteen dengueverenvuotokuume [WHO 1997]). Keskeisistä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että 6–16-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota ja jotka saivat Dengvaxia-rokotteen, riski saada vaikea-asteinen denguekuume 6 vuoden aikana oli suurentunut verrattuna saman ikäisiin rokottamattomiin tutkittaviin. Pitkän aikavälin analyysistä saatujen arvioiden perusteella suurentunutta riskiä ilmeni pääasiassa kolmannen vuoden aikana ensimmäisen injektion annon jälkeen.

Tällaista suurentunutta riskiä ei havaittu henkilöillä, joilla oli aiemmin ollut denguevirusinfektio (ks. kohta 5.1).



## Pediatriset potilaat

### *Pediatriset tiedot 6–17-vuotiaista tutkittavista*

Pediatrisessa populaatioissa on havaittu enemmän kuumetapauksia ja pistoskohdan punoitusta (hyvin yleinen) kuin aikuisilla (yleinen).

Nokkosihottumaa (harvinainen) on ilmoitettu ainoastaan 6–17-vuotiailla tutkittavilla (ei yhtään tapausta aikuisilla).

### *Pediatriset tiedot alle 6-vuotiaista tutkittavista, toisin sanoen käyttöaiheessa määritellyn iän ulkopuolella*

Reaktogeenisuuden arviointiin käytetyssä alaryhmässä alle 6-vuotiailla oli yhteensä 2 192 tutkittavaa, joiden ikäjakauma oli seuraava: 1 287 alle 2-vuotiaista ja 905 iältään 2–5-vuotiaista.

Verrattuna yli 6-vuotiaisiin tutkittaviin, 2–5-vuotiailla tutkittavilla ilmoitettiin enemmän pistoskohdan turvotusta (esiintymistiheys: hyvin yleinen), ja lisäksi ilmoitettiin seuraavia haittatapahtumia (esiintymistiheys: melko harvinainen): makulopapulaarinen ihottuma ja vähentynyt ruokahalu.

Pitkän aikavälin turvallisuuden seurantatiedot osoittivat, että sairaalahoitoa vaativan denguekuumeen ja kliinisesti vaikea-asteisen denguen riski oli suurentunut rokotteen saaneilla 2–5-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota, rokottamattomiin tutkittaviin verrattuna (ks. kohta 4.4).

Alle 2-vuotiailla tutkittavilla yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset minkä tahansa Dengvaxia-injektion antamisen jälkeen olivat kuume, ärtyneisyys, ruokahaluttomuus, epänormaali itkuisuus ja pistoskohdan arkuus.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

## **5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet, virusrokotteet, ATC-koodi: J07BX/ ei vielä määritelty

#### Vaikutusmekanismi

Dengvaxia sisältää eläviä heikennettyjä viruksia. Rokotteen antamisen jälkeen virukset replikoituvat paikallisesti ja aikaansaavat neutraloivia vasta-aineita ja soluvälitteisiä immuunivasteita neljää dengueviruksen serotyyppiä vastaan (tarkemmat tiedot jäljempänä alakohdassa Immunogeenisuus).

#### Kliininen teho

Dengvaxia-rokotteen kliinistä tehoa arvioitiin kolmessa tutkimuksessa: yhdessä supporttiivisessa tehoa koskeneessa vaiheen IIb tutkimuksessa (CYD23) Thaimaassa ja kahdessa laajassa tehoa koskeneessa keskeisessä vaiheen III tutkimuksessa: CYD14 Aasiassa (Indonesiassa, Malesiassa, Filippiineillä, Thaimaassa ja Vietnämässä) ja CYD15 Latinalaisessa Amerikassa (Brasiliassa, Kolumbiassa, Hondurasissa, Meksikossa, Puerto Ricossa).

Vaiheen IIb tutkimuksessa yhteensä 4 002 iältään 4–11-vuotiaasta tutkittavaa satunnaistettiin saamaan Dengvaxia- tai vertailuvalmistetta riippumatta siitä, oliko heillä ollut aiemmin denguevirusinfektio. Näistä tutkittavista 3 285 tutkittavaa oli 6–11-vuotiaita (2 184 tutkittavaa rokoteriivissä ja 1 101 tutkittavaa kontrolliryivissä).

Kahdessa keskeisessä vaiheen III tutkimuksessa (CYD14 ja CYD15) yhteensä noin 31 000 iältään 2–16-vuotiaasta tutkittavaa satunnaistettiin saamaan joko Dengvaxia- tai lumevalmistetta riippumatta siitä, oliko heillä ollut aiemmin dengueinfektio. Näistä tutkittavista 19 107 tutkittavaa, jotka saivat Dengvaxia-rokotteen (5 193 tutkittavaa CYD14-tutkimuksessa ja 13 914 tutkittavaa CYD15-tutkimuksessa), ja 9 538 tutkittavaa, jotka saivat lumevalmistetta (2 598 tutkittavaa CYD14-tutkimuksessa ja 6 940 tutkittavaa CYD15-tutkimuksessa), oli 6–16-vuotiaita.

CYD14- ja CYD15-tutkimusten alussa denguen seroprevalenssi tutkimuskeskusten sijaintipaikkojen koko väestössä oli 52,8–81,1 % CYD14-tutkimuksessa (Aasia ja Tyynenmeren alue) ja 55,7–92,7 % CYD15-tutkimuksessa (Latinalainen Amerikka).

Tehoa arvioitiin 25 kuukautta kestäneen aktiivisen vaiheen aikana, jolloin seuranta oli suunniteltu kaikkien oireisten virologisesti varmennettujen denguetapausten (virologically-confirmed dengue, VCD) toteamisen maksimoimiseksi vaikeusasteesta riippumatta. Oireisten denguetapausten aktiivinen toteaminen aloitettiin päivänä, jolloin ensimmäinen injektio annettiin, ja sitä jatkettiin 13 kuukautta kolmannen injektion antamisen jälkeen.

Ensisijainen päätemuuttuja oli oireisten, virologisesti varmennettujen denguetapausten (VCD) ilmaantuvuuksien vertailu rokoteriivän ja kontrolliryivän välillä 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektion antamisesta.

Rokotteen tehon eksploratiivinen analyysi denguen serologisen statuksen mukaan tehtiin immunogeenisuusalaryivissä, jossa oli 2 000 tutkittavaa CYD14-tutkimuksesta, 2 000 tutkittavaa CYD15-tutkimuksesta ja 300 tutkittavaa CYD23-tutkimuksesta. Tähän alaryivään kuuluneista 2 580 6–16-vuotiaasta lähtötilanteessa dengueseropositiivisesta tutkittavasta (noin 80 %) 1 729 sai rokotteen (656 CYD14-tutkimuksessa ja 1 073 CYD15-tutkimuksessa) ja 851 sai lumevalmistetta (339 CYD14-tutkimuksessa ja 512 CYD15-tutkimuksessa) (ks. myös alakohta Immunogeenisuus). Denguen serostatus mitattiin lähtötilanteessa (ennen ensimmäisen injektion antoa) PRNT<sub>50</sub>-menetelmällä (Plaque Reduction Neutralization Test).

#### *Kliininen teho endeemisillä alueilla asuvilla 6–16-vuotiailla, mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa*

Tutkimusten CYD14, CYD15 ja CYD23 rokotteen tehoa koskevat, ensisijaisen päätemuuttujan mukaiset tulokset (oireiset VCD-tapaukset 25 kuukauden aikana ensimmäisen annoksen antamisesta) 6–16-vuotiailla tutkittavilla (mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa) on esitetty taulukossa 3.

**Taulukko 3: Rokotteen teho (VE, vaccine efficacy) 25 kuukauden aikana ensimmäisen annoksen antamisesta oireisiä VCD-tapauksia vastaan, kun aiheuttajana oli mikä tahansa viruksen neljästä serotyypistä, 6–16-vuotiailla tutkittavilla, joilla oli mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa.**

	CYD14		CYD15		CYD23		Yhdistetyt tulokset CYD14+CYD15		Yhdistetyt tulokset* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä
<b>Tapaukset/ henkilövuodet</b>	166 / 10 352	220 / 5 039	227 / 26 883	385 / 13 204	62 / 4 336	46 / 2 184	393 / 37 235	605 / 18 243	455 / 41 571	651 / 20 427
<b>VE % (95% CI)</b>	63,3 (54,9; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

N: tutkimukseen osallistuneiden määrä

Tapaukset: sellaisten tutkittavien määrä, joilla on ollut ainakin yksi oireinen virologisesti varmistettu denguejakso kyseessä olevana aikana

Henkilövuodet: riskiajan kokonaismäärä (vuosina) tutkittavilla tutkimusjakson aikana

CI = luottamusväli (confidence interval).

\*CYD14-, CYD15- ja CYD23-tutkimusten yhdistettyihin tuloksiin on suhtauduttava varauksella, koska CYD14/15 ja CYD23 -tutkimukset erosivat toisistaan denguen varmistamiseen käytettyjen testien ja äkillisen kuumetaudin määrittelmän suhteen.

Dengvaxia-rokotteen teho 6–16-vuotiailla tutkittavilla viruksen minkä tahansa neljän serotyypin aiheuttamaa, oireista VCD-infektiota vastaan osoitettiin kaikissa kolmessa tutkimuksessa: CYD14, CYD15 ja CYD23 (ks. taulukko 3).

#### Kliininen teho endeemisillä alueilla asuvilla, lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla 6–16-vuotiailla

*Rokotteen teho (VE) oireisia VCD-tapauksia vastaan 6–16-vuotiailla tutkittavilla*

Rokotteen tehoa koskevat eksploraatiivisen analyysin tulokset oireisista VCD-tapauksista 25 kuukauden aikana ensimmäisen annoksen antamisesta 6–16-vuotiailla, lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla tutkittavilla on esitetty taulukossa 4 tutkimusten CYD14, CYD15 ja CYD23 immunogeenisuuden tarkasteluun käytetyille alaryhmälle.

#### **Taulukko 4: Rokotteen teho (VE) oireisia VCD-tapauksia vastaan, kun aiheuttajina oli mikä tahansa viruksen neljästä serotyypistä, 6–16-vuotiailla (lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla) tutkittavilla 25 kuukauden aikana ensimmäisen annoksen antamisesta**

	CYD14		CYD15		CYD23		Yhdistetyt tulokset CYD14+CYD15		Yhdistetyt tulokset* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä	Rokote-ryhmä	Kontrolli-ryhmä
<b>Tapaukset/ henkilövuodet</b>	12 / 1 320	25/671	8 / 2 116	23/994	2/248	5/114	20 / 3 436	48 / 1 665	22 / 3 684	53 / 1 779
<b>VE % (95 % CI)</b>	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

N: tutkimukseen osallistuneiden määrä

Tapaukset: sellaisten tutkittavien määrä, joilla on ollut ainakin yksi oireinen virologisesti varmistettu denguejakso kyseessä olevana aikana

Henkilövuodet: riskiajan kokonaismäärä (vuosina) tutkittavilla tutkimusjakson aikana

CI: luottamusväli (confidence interval).

Ei laskettu: tapausten puuttumisen vuoksi rokote- ja kontrolliryhmässä rokotteen tehoa tai luottamusväliä ei voida laskea.

\*CYD14-, CYD15- ja CYD23-tutkimusten yhdistettyihin tuloksiin on suhtauduttava varauksella, koska CYD14/15 ja CYD23 -tutkimukset erosivat toisistaan denguen varmistamiseen käytettyjen testien ja äkillisen kuumetaudin määrittelmän suhteen.

Rokotteen kokonaisteho koski neljää serotyyppiä. Tietoja on vähän, koska lähtötilanteen immuuniatusta koskevia tietoja kerättiin aluksi vain pienestä tutkittavien alaryhmästä. Rokotteen

teho oireista VCD-infektiota vastaan, kun aiheuttajana oli serotyyppi 1 [76,8 (46,1; 90,0)] tai serotyyppi 2 [55,5 (-15,5; 82,8)], oli yleensä heikompi kuin serotyypin 3 [89,6 (63,7; 97,0)] tai serotyypin 4 [96,5 (73,4; 99,5)] kohdalla 25 kuukauden aikana ensimmäisen annoksen antamisesta 6–16-vuotiailla, lähtötilanteessa seropositiivisilla tutkittavilla (tutkimusten CYD14, CYD15 ja CYD23 immunogeenisuuden tarkasteluun käytetty alaryhmä).

Teho on 6–8-vuotiailla lapsilla yleensä hieman heikompi kuin 9–16-vuotiailla.

#### *Rokotteen teho sairaalahoitoa vaativia ja vaikea-asteisia VCD-tapauksia vastaan 6–16-vuotiailla tutkittavilla*

6–16-vuotiailla, lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla tutkittavilla (alaryhmä, jossa tarkasteltiin immunogeenisuutta) raportoitiin 25 kuukauden aikana ensimmäisen injektion antamisesta kaksi kliinisesti vaikea-asteista VCD-tapausta CYD14-tutkimuksessa ja yksi CYD15-tutkimuksessa kontrolliryhmässä eikä yhtään tapausta rokoteriimässä. CYD14-tutkimuksessa raportoitiin kahdeksan sairaalahoitoa vaatinutta VCD-tapausta kontrolliryhmässä ja yksirokoteriimässä, ja CYD15-tutkimuksessa raportoitiin kaksi sairaalahoitoa vaatinutta VCD-tapausta kontrolliryhmässä eikä yhtään tapausta rokoteriimässä. Näiden tietojen perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä immunogeenisuuden tarkasteluun tarkoitettussa alaryhmässä todettujen tapausten pienen määrän vuoksi.

Tehoa arvioitiin kohtalaisen tai hyvin endeemisillä alueilla, eikä näiden arvioiden perusteella välttämättä pystytä päättelemään, miten hyvin rokote suojaa muissa epidemiologisissa tilanteissa.

#### *Kliininen teho endeemisillä alueilla asuvilla 17–45-vuotiailla*

Kliinistä tehoa arvioivia tutkimuksia ei ole tehty endeemisillä alueilla asuvilla 17–45-vuotiailla henkilöillä. Arvio rokotteen kliinisestä tehosta on tehty sen immunogeenisuutta koskevien tietojen perusteella (ks. jäljempänä kohta *Immunogeenisuus endeemisillä alueilla asuvilla 18–45-vuotiailla*).

#### *Rokotteen antama pitkäaikainen suoja*

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että teho yleensä heikkenee ajan myötä. Kahden viimeisen seurantavuoden aikana (vuodet 5 ja 6) ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen rokotteen teho oireista VCD-infektiota vastaan (alaryhmä, jossa tarkasteltiin immunogeenisuutta, yhdistetyt tulokset tutkimuksista CYD14 ja CYD15) oli 14,6 % (95 %:n luottamusväli: -74,7; 58,3) aiemmin

dengueinfektion sairastaneilla 6–16-vuotiailla tutkittavilla. Tehon säilyminen saattaa vaihdella epidemiologisten tilanteiden mukaan.

### Immunogeenisuus

Rokotteen antaman suojan immunologista korrelaattia ei ole määritelty. Kliinisen kehityksen aikana immunogeenisuustiedot kerättiin yhteensä 7 262 tutkittavalta, jotka olivat iältään 9 kuukautta–60-vuotiaita ja jotka saivat vähintään yhden rokoteinjektion.

Näistä tutkittavista yhteensä 3 498 tutkittavaa oli endeemisillä alueilla asuvia ja denguekuumeelle immuuneja, iältään 6–45-vuotiaita, jotka saivat vähintään yhden Dengvaxia-injektion. Suurin osa tutkittavista oli iältään 6–17-vuotiaita (n = 2 836).

Kliinisen kehityksen aikana neutraloivia vasta-ainetittereitä mitattiin kullekin serotyypille PRNT-menetelmällä (Plaque Reduction Neutralization Test) ja ne ilmoitettiin titterien geometrisina keskiarvoina (GMT, geometric mean titer).

Seuraavissa taulukoissa denguen serologinen status lähtötilanteessa (ennen ensimmäistä injeksiota) määriteltiin seuraavasti:

- Dengueseropositivisuus, jos PRNT<sub>50</sub>-titteri oli  $\geq 10$  [1/diluutio] (herkkyysrajan alin arvo, LLOQ) vähintään yhtä serotyyppiä vastaan.
- Dengueseronegatiivisuus, jos PRNT<sub>50</sub>-titteri mitä tahansa neljästä serotyypistä vastaan alitti herkkyysrajan alimman arvon.

### Immunogeenisuus endeemisillä alueilla asuvilla 6–8-vuotiailla

CYD14-tutkimuksessa lähtötilanteessa ja 28 päivän kuluttua kolmannen rokoteannoksen antamisesta mitatut GMT-arvot 6–8-vuotiailla tutkittavilla on esitetty taulukossa 5.

**Taulukko 5: Immunogeenisuus dengueseroposiivisilla 6–8-vuotiailla tutkittavilla CYD14-tutkimuksessa endeemisillä alueilla**

Tutkimus	N	Serotyyppi 1		Serotyyppi 2		Serotyyppi 3		Serotyyppi 4	
		GMT ennen 1. annosta (95 % CI)	GMT 3. annoksen jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. annosta (95 % CI)	GMT 3. annoksen jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. annosta (95 % CI)	GMT 3. annoksen jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. annosta (95 % CI)	GMT 3. annoksen jälkeen (95 % CI)
<b>CYD14</b>	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86,0; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63,0)	175 (145; 211)

N: tutkittavien määrä, joiden vasta-ainetitterit olivat saatavilla kyseisestä päätemuuttujasta

Dengueseroposiivisiksi katsottiin tutkittavat, joiden lähtötilanteen titterit olivat vähintään herkkyysrajan (LLOQ, lower limit of quantification) alimmalla tasolla vähintään yhtä denguen serotyyppiä vastaan

CI: luottamusväli

CYD14: Indonesia, Malesia, Filippiinit, Thaimaa, Vietnam.

### Immunogeenisuus endeemisillä alueilla asuvilla 9–17-vuotiailla

CYD14- ja CYD15-tutkimuksissa lähtötilanteessa ja 28 päivän kuluttua kolmannen rokoteannoksen antamisesta mitatut GMT-arvot 9–16-vuotiailla tutkittavilla on esitetty Taulukko 6.

**Taulukko 6: Immunogeenisuus dengueseropositiivisilla 9–16-vuotiailla tutkittavilla CYD14- ja CYD15-tutkimuksissa endeemisillä alueilla**

Tutkimus	N	Serotyyppi 1		Serotyyppi 2		Serotyyppi 3		Serotyyppi 4	
		GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)
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	1048	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: tutkittavien määrä, joiden vasta-ainetitterit olivat saatavilla kyseisestä päätemuuttujasta

Dengueseropositiivisiksi katsottiin tutkittavat, joiden lähtötilanteen titterit olivat vähintään herkkyysrajan (LLOQ, lower limit of quantitation) alimmalla tasolla vähintään yhtä denguen serotyyppiä vastaan

CI: luottamusväli

CYD14: Indonesia, Malesia, Filippiinit, Thaimaa, Vietnam.

CYD15: Brasilia, Kolumbia, Honduras, Meksiko, Puerto Rico.

### Immunogeenisuus endeemisillä alueilla asuvilla 18–45-vuotiailla

CYD-denguerokotteen lopullisen koostumuksen immunogeenisuutta endeemisillä alueilla asuvilla 18–45-vuotiailla aikuisilla arvioitiin kolmessa tutkimuksessa, jotka kaikki tehtiin Aasian ja Tyynenmeren alueella (CYD22 Vietnamissa, CYD28 Singaporessa ja CYD47 Intiassa).

Lähtötilanteessa ja 28 päivän kuluttua kolmannen rokoteannoksen antamisesta mitatut GMT-arvot 18–45-vuotiailla tutkittavilla on esitetty Taulukko 7.

**Taulukko 7: Immunogeenisuus dengueseropositiivisilla 18–45-vuotiailla tutkittavilla endeemisillä alueilla**

Tutkimus	N	Serotyyppi 1		Serotyyppi 2		Serotyyppi 3		Serotyyppi 4	
		GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)	GMT ennen 1. injektiota (95 % CI)	GMT 3. injektion jälkeen (95 % CI)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1626)	437 (240; 797)	937 (586; 1499)	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: tutkittavien määrä, joiden vasta-ainetitterit olivat saatavilla kyseisestä päätemuuttujasta

Dengueseropositiivisiksi katsottiin tutkittavat, joiden lähtötilanteen titterit olivat vähintään herkkyysrajan (LLOQ, lower limit of quantitation) alimmalla tasolla vähintään yhtä denguen serotyyppiä vastaan

CI: luottamusväli

CYD28: Maa, jossa tautia esiintyy endeemisenä vain vähän

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapore; CYD47: Intia

Tehoa koskevat arviot perustuvat edellä esitettyyn saatavilla olevaan tietoon ja kokonaistuloksiin. Endeemisillä alueilla asuvilla 18–45-vuotiailla aikuisilla tehdyistä tutkimuksista saadut immunogeenisuustiedot osoittavat, että jokaisen serotyypin GMT-arvot ovat kolmannen injektion jälkeen aikuisilla yleisesti suuremmat kuin CYD14- ja CYD15-tutkimuksiin osallistuneilla lapsilla ja nuorilla. Näin ollen rokotteen antaman suojan odotetaan olevan vähintään yhtä hyvä endeemisillä alueilla asuvilla aikuisilla, vaikka tehon todellista suuruutta suhteessa lapsilla ja nuorilla havaittuun tehoon ei tiedetä.

## Vasta-aineiden pysyvyys pitkällä aikavälillä

GMT-arvot säilyivät kolmannen rokoteannoksen antamisen jälkeen vähintään 6-vuotiailla tutkittavilla tutkimuksissa CYD14 ja CYD15. Vuotena 5 kolmannen injektion antamisen jälkeen GMT-arvot olivat edelleen suurempia kuin ennen rokottamista mitatut GMT-arvot siitä huolimatta, että kaikkien neljän serotyypin GMT-arvot laskivat kolmannen rokoteannoksen antamisen jälkeen mitattuihin GMT-arvoihin verrattuna. GMT-pitoisuudet riippuvat henkilön iästä ja denguen serologisesta statuksesta lähtötilanteesta.

Tehosteannoksen vaikutusta arvioitiin endeemisillä alueilla asuvilla 9–50-vuotiailla tutkittavilla kolmen annoksen rokotosohjelman jälkeen (tutkimukset CYD63, CYD64 ja CYD65). Tehosteannoksen antamisen jälkeen ei havaittu neutraloivien vasta-ainetiterien tilapäistä suurenemista tai havaittiin niiden vähäistä suurenemista. Tehosteannoksen vaikutus vaihteli eri serotyypeillä ja eri tutkimuksissa. Denvaxia-valmisteen puutteellisen/vähäisen tehostevaikutuksen mekanismeja tai kliinisiä vaikutuksia ei edelleenkään ymmärretä.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Dengvaxia-valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, paikallisen siedettävyyden arviointi mukaan lukien, sekä kehitys- ja lisääntymistoksikologiaohjelmaa koskevat ei-kliiniset turvallisuustiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Jakautumista ja pinta-antigeenien irtoamista arvioineessa tutkimuksessa ei todettu Dengvaxia-rokotteen sisältämän RNA:n vapautumista, joten rokotetut eivät muodosta tartuntariskiä ympäristölle tai muille henkilöille. Neurovirulenssitutkimuksessa on osoitettu, että CYD-denguerokote ei ole neurotoksinen.

## **6 FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kuiva-aine:

Välttämättömät aminohapot, mukaan lukien fenyylialaniini

Ei-välttämättömät aminohapot

Arginiinihydrokloridi

Sakkarosi

Trehaloosidihydraatti

Sorbitoli (E420)

Trometamoli

Urea

Kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi pH:n säätämiseen

#### Liuotin:

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Dengvaxia-valmistetta ei saa sekoittaa muiden rokotteiden tai lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

Valmisteen mukana toimitetulla liuottimella käyttökuntoon saattamisen jälkeen Dengvaxia täytyy säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C) ja käyttää 6 tunnin kuluessa.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun Dengvaxia-rokotteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

- Injektiokuiva-aine (5 annosta) injektiopullossa (tyypin 1 lasia), jossa on tulppa (halogeenibutyyl) ja repäisykorkki (alumiini, polypropeeni) + 2,5 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin 1 lasia), jossa on tulppa (halogeenibutyyl) ja repäisykorkki (alumiini, polypropeeni).

Pakkaus sisältää 5 annosta.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet**

Kosketusta desinfiointiaineisiin on vältettävä, koska ne saattavat inaktivoida rokotteen sisältämiä viruksia.

Dengvaxia täytyy saattaa käyttökuntoon ennen rokotteen antoa.

Dengvaxia saatetaan käyttökuntoon lisäämällä koko injektiopullon sisältämä liuotinmäärä (natriumkloridiliuos, 0,9 %) kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon käyttämällä steriiliä ruiskua ja neulaa. Liuotin on 5 annosta sisältävässä injektiopullossa, jossa on tummanharmaa repäisykorkki, ja kylmäkuivattu kuiva-aine on 5 annosta sisältävässä injektiopullossa, jossa on ruskea repäisykorkki.

1. Liuottimen siirtämiseen käytetään steriiliä ruiskua ja neulaa.
2. Siirrä liuotinta sisältävän injektiopullon (tummanharmaa repäisykorkki) koko sisältö kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon (ruskea repäisykorkki).
3. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen rokotteen antoa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen Dengvaxia on kirkas, väritön neste, joka saattaa sisältää valkoisia tai läpikuultavia (luonteeltaan endogeenisiä) hiukkasia.

Kun kuiva-aine on kokonaan liuennut, 0,5 ml:n annos käyttökuntoon saatettua suspensiota vedetään samaan ruiskuun. Kaikki 5 annosta otetaan injektiopullosta käyttämällä aina uutta steriiliä ruiskua ja neulaa. Suositeltu neulan koko on 23G tai 25G.

Käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältävää pulloa pyöritellään varovasti uudelleen ennen jokaisen injektion antoa.

Dengvaxia on käytettävä 6 tunnin kuluessa valmisteen mukana toimitettavalla liuottimella käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Osittain käytettyjä injektiopulloja täytyy säilyttää 2 °C – 8 °C lämpötilassa (jääkaapissa) valolta suojattuna.



Jäljelle jäävät rokoteannokset on hävitettävä rokottamisen jälkeen tai 6 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin.

Osittain käytetty moniannospullo on hävitettävä välittömästi jos:

- epäillään, ettei annoksia ole vedetty ruiskuun täysin steriilisti
- suspension käyttökuntoon saattamisessa tai kunkin uuden annoksen vetämisessä ruiskuun ei käytetty uutta steriiliä ruiskua ja neulaa
- herää epäily osittain käytetyn injektiopullon kontaminoitumisesta
- kontaminaatiosta on silminnähtävää näyttöä, kuten muutos suspension ulkonäössä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Ranska

## **8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1338/005

## **9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. joulukuuta 2018

## **10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Biologisten vaikuttavien aineiden valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratorioissa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratorioissa.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Dengvaxia-valmisteen myynnin aloittamista myyntiluvan haltijan täytyy sopia kussakin jäsenvaltiossa kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, kuten viestintätavasta, jakelukanavista ja ohjelman mahdollisista muista näkökohdista.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kussakin jäsenmaassa, jossa Dengvaxia-valmistetta myydään, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla, joiden odotetaan käyttävän Dengvaxia-valmistetta, on käytettävissään tai heille toimitetaan seuraava koulutuspaketti:

- Lääkäreille tarkoitettu koulutusmateriaali

**Lääkäreille tarkoitettun koulutusmateriaalin** pitää sisältää:

- valmisteyhteenvedo
- terveydenhuollon ammattilaisten opas

**Terveydenhuollon ammattilaisten oppaan** pitää sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- vaikean ja/tai sairaalahoitoa vaativan denguekuumeen riski on rokotuksen jälkeen suurentunut henkilöillä, joilla ei ole aiemmin ollut denguevirusinfektiota
- terveydenhuollon ammattilaisten on ennen rokotteen antamista dokumentoitava aiemmin sairastettu denguekuume, joka on varmistettava joko sairaushistoriasta tiedolla laboratoriovarmennetusta denguesta tai serologisella testillä
- terveydenhuollon ammattilaisten on oltava tietoisia siitä, että heidän käyttämiensä testimenetelmien spesifisyys ja ristireaktiivisuus ovat riittävät paikallisen epidemiologian perusteella.
- terveydenhuollon ammattilaisten on oltava tietoisia denguekuumeen varhaisista varoitusoireista.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Injektiokuiva-aine (1 annos) injektiopullossa + 0,5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa ja 2 erillistä neulaa.**

**Injektiokuiva-aine (1 annos) injektiopullossa + 0,5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa.  
Pakkaus sisältää 1 tai 10 annosta.**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Dengvaxia, injektiokuiva-aine ja liuotin suspensiota varten, esitäytetty ruisku nelivalenttinen denguerokote (elävä, heikennetty)

**2. VAIKUTTAVAT AINEET**

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi annos (0,5 ml) sisältää 4,5 – 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> kutakin kimeerisen keltakuume-dengueviruksen serotyyppejä (1, 2, 3 ja 4) (elävä, heikennetty).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet:

Injektiokuiva-aine: välttämättömät aminohapot mukaan lukien fenyylialaniini, ei-välttämättömät aminohapot, arginiinihydrikloridi, sakkaroosi, trehaloosidihydraatti, sorbitoli, trometamoli, urea, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

Liuotin: natriumkloridi (0,4 %), injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine (1 annos) injektiopullossa + 0,5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa ja 2 erillistä neulaa.

Injektiokuiva-aine (1 annos) injektiopullossa + 0,5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa  
Pakkaus sisältää 1 tai 10 annosta.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Lue pakkausseloste ja käyttökuntoon saattamista koskevat ohjeet ennen käyttöä.

Saata Dengvaxia käyttökuntoon valmisteen mukana toimitettavalla liuottimella.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**Säilytä jääkaapissa.**

Ei saa jäätyä. Herkkä valolle.

Käytettävä välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
Dengvaxia - Injektiokuiva-aine (1 annos) injektiopullossa**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Dengvaxia, injektiokuiva-aine  
nelivalenttinen denguerokote (elävä, heikennetty)  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 annos

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
Dengvaxia - Liuotin esitäytetyssä ruiskussa (0,5 ml)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Liuotin Dengvaxia-rokotteen käyttövalmiiksi saattamista varten  
NaCl (0,4 %)

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 annos - 0,5 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**Dengvaxia - Injektiokuiva-aine (5 annosta) injektiopullossa + 2,5 ml liuotinta injektiopullossa.**  
**Pakkaus sisältää 5 annosta.**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Dengvaxia, injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten moniannospakkauksissa nelivalenttinen denguerokote (elävä, heikennetty)

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET**

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi annos (0,5 ml) sisältää 4,5 – 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> kutakin kimeerisen keltakuume-dengueviruksen serotyyppejä (1, 2, 3 ja 4) (elävä, heikennetty).

## **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet:

Injektiokuiva-aine: välttämättömät aminohapot mukaan lukien fenyylialaniini, ei-välttämättömät aminohapot, arginiinihydrikloridi, sakkaroosi, trehaloosidihydraatti, sorbitoli, trometamoli, urea, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

Liuotin: natriumkloridi (0,9 %), injektionesteisiin käytettävä vesi.

## **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine (5 annosta) injektiopullossa + 2,5 ml liuotinta injektiopullossa  
Pakkaus sisältää 5 annosta.

## **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle käyttökuntoon saattamisen jälkeen  
Lue pakkausseloste ja käyttökuntoon saattamista koskevat ohjeet ennen käyttöä.  
Saata Dengvaxia käyttökuntoon valmisteen mukana toimitettavalla liuottimella.

## **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

## **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

## **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****Säilytä jääkaapissa.**

Ei saa jäätyä. Herkkä valolle.

Käytettävä 6 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisen jälkeen, jos valmista suspensiota on säilytetty 2 °C – 8 °C lämpötilassa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1338/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**Dengvaxia - Injektiokuiva-aine (5 annosta) injektiopullossa**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Dengvaxia, injektiokuiva-aine  
nelivalenttinen denguerokote (elävä, heikennetty)  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

5 annosta

**6. MUUTA**

x

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
Dengvaxia - Liuotin injektiopullossa (2,5 ml)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Liuotin Dengvaxia-rokotteen käyttövalmiiksi valmistamista varten  
NaCl (0,9 %)

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

5 annosta - 2,5 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Dengvaxia, injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, esitaytetty ruisku nelivalenttinen denguerokote (elävä, heikennetty)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen sinun tai lapsesi rokottamista, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä rokote on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Dengvaxia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Dengvaxia-valmistetta
3. Miten Dengvaxia-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dengvaxia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Dengvaxia on ja mihin sitä käytetään**

Dengvaxia on rokote. Sitä käytetään suojaamaan sinua tai lastasi dengueviruksen serotyypin 1, 2, 3 ja 4 aiheuttamaa denguekuumetta vastaan. Rokote sisältää kaikkien näiden neljän eri serotyypin viruksia, jotka on heikennetty niin, etteivät ne voi aiheuttaa tautia.

Dengvaxia-rokote annetaan aikuisille, nuorille ja lapsille (6–45-vuotiaille), joilla on ollut aiemmin denguevirusinfektio, joka on varmennettu testillä (ks. myös kohdat 2. ja 3.).

Dengvaxia-rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **Miten rokote toimii**

Dengvaxia stimuloi elimistön luonnollista puolustusta (immuunijärjestelmää) tuottamaan vasta-aineita, jotka antavat suojaa denguekuumetta aiheuttavista viruksista vastaan, jos elimistö altistuu niille tulevaisuudessa.

#### **Mikä on dengue ja denguekuume**

Dengue on virusinfektio, joka leviää infektoituneen *Aedes*-sukuun kuuluvan hyttysen piston välityksellä. Virus voi levitä tartunnan saaneesta henkilöstä muihin ihmisiin hyttysten pistojen välityksellä 4–5 päivän ajan (enintään 12 päivää) ensimmäisten oireiden ilmaannuttua. Dengue ei tartu suoraan ihmisestä toiseen.

Denguekuumeen oireita voivat olla kuume, päänsärky, silmien takainen särky, lihas- ja nivelkiput, huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, turvonneet imusolmukkeet tai ihottuma. Oireet kestävät yleensä 2–7 päivää. Dengue saattaa myös olla oireeton.

Joskus dengue voi olla niin vaikeaoireinen, että tarvitset sairaalahoitoa ja joissakin harvinaisissa tapauksissa se voi johtaa kuolemaan. Vaikea-asteinen dengue voi aiheuttaa korkeaa kuumetta ja mitä tahansa seuraavista oireista: voimakas vatsakipu, jatkuva pahoinvointi (oksentelu), nopea hengitys, vaikea verenvuoto, sisäinen verenvuoto vatsan alueella, verenvuoto ikenistä, väsymyksen tunne, levottomuuden tunne, kooma, kouristuskohtaukset ja elinräiriö.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Dengvaxia-valmistetta**

Jotta voidaan varmistaa, että Dengvaxia sopii sinulle tai lapsellesi, on tärkeää, että kerrot lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos jokin seuraavista koskee sinua tai lastasi. Jos et ymmärrä jotakin kohtaa, pyydä lääkärinä, apteekkihenkilökuntaa tai sairaanhoitajaa selittämään se sinulle.

### **Älä käytä Dengvaxia-valmistetta, jos**

- tiedät olevasi tai tiedät lapsesi olevan allerginen Dengvaxia-valmisteen vaikuttaville aineille tai jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- olet saanut tai lapsesi on saanut allergisen reaktion aiemmin annetun Dengvaxia-rokotteen jälkeen. Merkkejä allergisesta reaktiosta voivat olla kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turvotus.
- sinulla tai lapsellasi on heikentynyt immuunijärjestelmä (elimistön luonnollinen vastustuskyky). Tämä voi johtua geenivirheestä, HIV-infektiosta tai immuunijärjestelmään vaikuttavista lääkkeistä (kuten suuriannoksisesta kortikosteroidista tai solunsalpaajahoidosta). Lääkäri voi antaa Dengvaxia-rokotteen aikaisintaan 4 viikon kuluttua lääkityksen lopettamisesta.
- olet raskaana tai imetät.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Jos sinä et ole tai lapsesi ei ole koskaan aiemmin saanut denguevirustartuntaa ennen rokotusta, sinulla tai lapsellasi voi olla suurentunut riski saada vakava, mahdollisesti sairaalahoitoa vaativa denguekuume denguevirusta kantavan hyttysen pistosta.

Ennen Dengvaxia-rokotteen antamista lääkärisi, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitajalle tarkistaa, oletko tai onko lapsesi aiemmin saanut denguevirustartunnan ja kertoo, pitääkö asia selvittää testillä.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen Dengvaxia-rokotteen käyttöä,

- jos sinulla tai lapsellasi on lievä tai korkea kuume tai jokin akuutti sairaus. Dengvaxia-rokotetta ei voi antaa ennen kuin olet tai lapsesi on parantunut.
- jos sinulla tai lapsellasi on aiemmin ollut jokin rokottamiseen liittyvä terveysongelma. Lääkäri punnitsee tarkkaan rokottamisen riskit ja hyödyt.
- jos olet tai lapsesi on joskus pyörtynyt injektion antamisen yhteydessä. Neulalla annetun pistoksen jälkeen ja jopa ennen pistoksen antamista rokotettava saattaa pyörtä ja joskus kaatua (tämä koskee yleensä nuoria ihmisiä).
- jos sinulla on ilmennyt lateksin aiheuttama allerginen reaktio. Esitetytyn ruiskun karkisuojaus sisältää luonnonkumia (lateksia), joka saattaa aiheuttaa allergisen reaktion.

### **Matkailijat**

Rokottamista ei suositella, jos et ole koskaan asunut alueella, jolla denguetartuntoja ilmenee säännöllisesti, ja suunnittelet vain satunnaisesti matkustavasi alueelle, jolla denguetartuntoja ilmenee säännöllisesti.

### **Tärkeää tietoa rokotteen antamasta suojasta**

Kaikkien muiden rokotteen tavoin Dengvaxia-rokotekaan ei välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja. Sinun täytyy suojautua hyttysten pistoilta myös rokottamisen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos uskot sairastuneesi tai lapsesi sairastuneen denguekuumeeseen rokottamisen jälkeen ja sinulle tai lapsellesi kehittyy mikä tahansa seuraavista oireista: korkea kuume, kova vatsakipu, jatkuva oksentelu, nopea hengitys, verenvuoto ikenistä, väsymys, levottomuus tai verta oksennuksessa.

### **Lisävarotoimet**

Suojaa itsesi hyttysten pistoilta. Käytä hyttyskarkotteita, suojaavaa vaatetusta ja hyttysverkkoa.

### **Pienet lapset**

Rokotetta ei saa antaa alle 6-vuotiaalle lapsille.

### **Muut lääkevalmisteet tai rokotteet ja Dengvaxia**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä käytät tai lapsesi parhaillaan käyttää tai olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita rokotteita tai lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytätte jotakin seuraavista:

- lääkkeitä, jotka vaikuttavat elimistön luonnolliseen puolustukseen (immuunijärjestelmään), kuten suuriannoksiset kortikosteroidit tai solunsalpaajahoito. Tässä tapauksessa lääkäri voi antaa Dengvaxia-rokotteen aikaisintaan 4 viikon kuluttua lääkityksen lopettamisesta. Tämä johtuu siitä, ettei Dengvaxia välttämättä tehoa yhtä hyvin.
- ”immunoglobuliineiksi” kutsuttuja lääkkeitä tai immunoglobuliineja sisältäviä verivalmisteita, kuten verta tai plasmaa. Tässä tapauksessa lääkäri voi antaa Dengvaxia-rokotteen aikaisintaan 6 viikon, mieluiten vähintään 3 kuukauden kuluttua lääkityksen lopettamisesta. Tämä johtuu siitä, ettei Dengvaxia välttämättä tehoa yhtä hyvin.

Dengvaxia voidaan antaa samanaikaisesti kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskärokotteen (Tdap) tai rekombinanttien ihmisen papilloomavirusrokotteiden (HPV-rokotteiden) kanssa. Jos annetaan pistoksina samanaikaisesti useampia kuin yksi rokote, pistokset on annettava eri kohtiin.

### **Raskaus ja imetys**

Älä ota Dengvaxia-rokotetta, jos olet raskaana tai imetät. Älä ota Dengvaxia-rokotetta tyttärenne, jos hän on raskaana tai imettää. Jos sinä voit tai tyttäresi voi tulla raskaaksi,

- sinun tai tyttäresi täytyy käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää vähintään yhden kuukauden ajan jokaisen Dengvaxia-annoksen jälkeen.
- Jos epäilet olevasi raskaana tai että tyttäresi on raskaana tai jos suunnittelette lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen Dengvaxia-valmisteen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Dengvaxia-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **Dengvaxia sisältää fenyylialaniinia, natriumia ja sorbitolia**

Dengvaxia sisältää 41 mikrogrammaa fenyylialaniinia per 0,5 ml:n annos. Fenyylialaniini voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa kertyy fenyylialaniinia, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä kunnolla.

Dengvaxia sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 0,5 ml:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Dengvaxia sisältää 9,38 milligrammaa sorbitolia per 0,5 ml:n annos.

### 3. Miten Dengvaxia-valmistetta käytetään

Aiemmin sairastettu denguekuume täytyy olla varmistettu testillä, joka on joko kirjattu sairaushistoriaan tai tehty ennen rokottamista.

Dengvaxia-valmisteen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja pistoksena olkavarren ihon alle (ihonalaisesti). Sitä ei saa antaa verisuoneen.

Sinulle tai lapsellesi annetaan kolme 0,5 ml:n pistosta 6 kuukauden välein.

- Ensimmäinen pistos annetaan vapaavalintaisena aikana tai rokotusaikataulun mukaisena päivänä.
- Toinen pistos annetaan 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta.
- Kolmas pistos annetaan 6 kuukauden kuluttua toisen pistoksen antamisesta.

Dengvaxia-rokotetta pitää käyttää virallisten suositusten mukaisesti.

**Tämä selosteen lopussa on terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettut ohjeet rokotteen käyttökuntoon saattamisesta.**

#### Jos Dengvaxia-annos jää väliin

- Jos sinulle tai lapsellesi tarkoitettu aikataulun mukainen rokotus jää antamatta, lääkäri päättää, milloin väliin jäänyt pistos annetaan. On tärkeää noudattaa lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan antamia seuraavaa rokotuskertaa koskevia ohjeita.
- Jos rokotusaika unohtuu tai et pääse tulemaan vastaanotolle sovittuna aikana, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän rokotteen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Dengvaxia-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### Vakavat allergiset (anafylaktiset) reaktiot

Jos itselläsi tai lapsellasi ilmenee mitä tahansa näistä oireista sen jälkeen kun olette poistuneet rokotuspaikalta, **ota välittömästi yhteyttä lääkäriin:**

- hengitysvaikeudet
- kielen tai huulten sinertäminen
- ihottuma
- kasvojen tai nielun turvotus
- matala verenpaine, joka aiheuttaa huimausta tai pyörtymisen
- äkillinen ja voimakas sairauden tai epämukavuuden tunne, johon liittyy huimausta tai tajuttomuutta aiheuttava verenpaineen lasku ja nopea sydämen syke, johon liittyy hengitysvaikeuksia.

Nämä anafylaktisen reaktion oireet kehittyvät yleensä lyhyen ajan kuluessa injektion antamisesta, jolloin sinä ja lapsesi olette vielä klinikalla tai lääkärin vastaanotolla. Anafylaktisia reaktioita voi ilmetä erittäin harvoin minkä tahansa rokotteen saamisen jälkeen (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestäuhannesta).

#### Muut vakavat reaktiot

Osalla rokotetuista, jotka eivät ennen rokottamista ole sairastaneet dengueinfektiota, saattaa olla suurentunut riski sairastua vakavaan, sairaalahoitoa vaativaan denguekuumeeseen, jos denguevirusta kantava hyttynen pistää heitä myöhemmin. Useimmiten tämä suurentunut riski ilmenee kolmantena vuonna ensimmäisen rokotuksen saamisen jälkeen.

## **Muut haittavaikutukset**

Tutkimuksissa ilmeni seuraavia haittavaikutuksia lapsilla, nuorilla ja aikuisilla. Suurin osa haittavaikutuksista ilmeni kolmen päivän sisällä Dengvaxia-rokotteen ottamisesta.

**Hyvin yleinen:** (saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- lihaskipu (myalgia)
- yleinen sairauden tunne (huonovointisuus)
- heikkous (astenia)
- pistoskohdan reaktiot: kipu ja punoitus (eryteema)
- kuume.

**Yleinen:** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- pistoskohdan reaktiot: mustelmat (hematoomat), turvotus ja kutina (pruritus).

**Melko harvinainen:** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- nenä- tai nielutulehdukset (ylähengitystieinfektiot)
- nenän tai nielun kipu tai turvotus (nasofaryngiitti)
- huimaus
- kurkkukipu (suunielun kipu)
- yskä
- pahoinvointi
- oksentelu
- ihottuma (äkilliset iho-oireet)
- niskakipu
- vilunväristykset
- pistoskohdan ihon kovettuminen (pistoskohdan kovettuma)
- pistoskohdan verenvuoto.

**Hyvin harvinainen:** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:stä)

- allergiset reaktiot.

## **Muut haittavaikutukset aikuisilla:**

**Melko harvinainen:** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- turvonneet imusolmukkeet (lymfadenopatia)
- suun kuivuminen
- nivelkipu (artralgia)
- pistoskohdan lämmöntunne
- väsymys.

## **Muita lapsilla ja nuorilla (6–17-vuotiailla) ilmenneitä haittavaikutuksia:**

**Harvinainen:** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)

- vetinen nuha (rinorrea)
- kutiava ihottuma (urtikaria).

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Dengvaxia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Dengvaxia-valmistetta pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä rokote ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmiste täytyy käyttää välittömästi mukana toimitettavalla liuottimella käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Dengvaxia sisältää

- Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi annos (0,5 ml) sisältää 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\* kutakin kimeerisen keltakuume-dengueviruksen serotyyppejä (1, 2, 3 ja 4) (elävä, heikennetty).  
\* CCID<sub>50</sub>: annos, joka infektoi 50 % soluviljelmästä.  
\*\* Tuotettu Vero-soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Tämä valmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja (GMO).
- Muut aineet ovat: välttämättömät aminohapot fenyyialaniini mukaan lukien, ei-välttämättömät aminohapot, arginiinihydrokloridi, sakkaroosi, trehaloosidihydraatti, sorbitoli (E420), trometamoli, urea, natriumkloridi, injektioneesteisiin käytettävä vesi sekä kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi pH:n säätämiseen.

### Dengvaxia-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Dengvaxia on injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten. Dengvaxia-valmisteen kuiva-aine on 1 annoksen injektio-pullossa ja liuotin 1 annoksen esitäytetyssä ruiskussa (0,5 ml) ja pakkauksessa on kaksi erillistä neulaa tai ei lainkaan neuloja. Kuiva-aine ja liuotin on sekoitettava keskenään ennen käyttöä.

Dengvaxia on saatavilla 1 tai 10 annoksen pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Kuiva-aine on valkoista, homogeenista, kylmäkuivattua jauhetta, joka saattaa olla tiiviimpää annoksen pohjalla (mahdollisesti pyöreä kakku).

Liuotin (natriumkloridiliuos, 0,4 %) on kirkas ja väritön neste.

Kun Dengvaxia on saatettu käyttökuntoon mukana toimitettavalla liuottimella, se on kirkas, väritön neste, joka saattaa sisältää valkoisia tai läpikuultavia hiukkasia.

Myyntiluvan haltija:

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Ranska

Valmistaja:

SANOFI PASTEUR  
Parc Industriel d'Incarville  
27100 Val de Reuil  
Ranska

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

<b>België/ Belgique /Belgien</b> Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	<b>Lietuva</b> Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
<b>България</b> Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	<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 A/S Tel.: +45 4516 7000	<b>Malta</b> Sanofi S.r.l. 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> Genzyme Europe B.V. Tel.: +31 20 245 4000
<b>Eesti</b> Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	<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 00 00
<b>France</b> Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 4346 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> Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	<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> Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
<b>Ísland</b> Vistor Tel : +354 535 7000	<b>Slovenská republika</b> Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
<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> C.A Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	<b>Sverige</b> Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
<b>Latvija</b> Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	<b>United Kingdom (Pohjois-Irlanti)</b> sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525



## Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

### Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

#### **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**

- Kuten kaikkien injektioina annettavien rokotteiden kohdalla, myös Dengvaxia-rokotteen antamisen yhteydessä on huolehdittava, että asianmukainen hoitovalmius ja valvonta ovat nopeasti saatavilla rokotteen annon jälkeisen anafylaktisen reaktion varalta.
- Dengvaxia-rokotetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samaan ruiskuun.
- Dengvaxia-rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suonensisäisenä injektiona.
- Rokote annetaan ihonalaisena injektiona mieluiten olkavarteen hartialihaksen alueelle.
- Psykogeenisena vasteena ilmenevä synkopee (pyörtyminen) on mahdollista minkä tahansa neulalla pistettävän rokotteen antamisen jälkeen tai jopa ennen rokottamista. Kaatumisen aiheuttamien vammojen ehkäisyyn ja pyörtymisreaktioiden hoitoon on varauduttava.

#### Kerta-annospakkauksessa olevan rokotteen käyttökuntoon saattaminen ja käsittely

Dengvaxia täytyy saattaa käyttökuntoon ennen rokotteen antoa.

Dengvaxia saatetaan käyttökuntoon lisäämällä koko sinisellä etiketillä varustetun esitäytetyn ruiskun sisältämä liuotinmäärä (natriumkloridiliuos, 0,4 %) kylmäkuivattua kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon, jossa on kellertävän vihreä repäisykorkki.

1. Kiinnitä steriili neula esitäytettyyn ruiskuun liuottimen siirtämistä varten. Neula täytyy kiinnittää ruiskuun tiiviisti kiertämällä sitä neljänneskierto.
2. Siirrä esitäytetyn ruiskun koko sisältö kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon.
3. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen rokotteen antoa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen Dengvaxia on kirkas, väritön neste, joka saattaa sisältää valkoisia tai läpikuultavia (luonteeltaan endogeenisiä) hiukkasia.

Kun kuiva-aine on kokonaan liennut, 0,5 ml:n annos käyttökuntoon saatettua suspensiota vedetään samaan ruiskuun. Kiinnitä ruiskuun uusi steriili neula injektio antamista varten.

Kosketusta desinfiointiaineisiin on vältettävä, koska ne saattavat inaktivoida rokotteen sisältämiä viruksia.

Dengvaxia täytyy käyttää välittömästi valmisteeseen mukana toimitettavalla liuottimella käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Dengvaxia, injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten moniannospakkauksissa nelivalenttinen denguerokote (elävä, heikennetty)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen sinun tai lapsesi rokottamista, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä rokote on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Dengvaxia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Dengvaxia-valmistetta
3. Miten Dengvaxia-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dengvaxia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Dengvaxia on ja mihin sitä käytetään**

Dengvaxia on rokote. Sitä käytetään suojaamaan sinua tai lastasi dengueviruksen serotyypin 1, 2, 3 ja 4 aiheuttamaa denguekuumetta vastaan. Rokote sisältää kaikkien näiden neljän eri serotyypin viruksia, jotka on heikennetty niin, etteivät ne voi aiheuttaa tautia.

Dengvaxia-rokote annetaan aikuisille, nuorille ja lapsille (6–45-vuotiaille), joilla on ollut aiemmin denguevirusinfektio, joka on varmennettu testillä (ks. myös kohdat 2. ja 3.).

Dengvaxia-rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **Miten rokote toimii**

Dengvaxia stimuloi elimistön luonnollista puolustusta (immuunijärjestelmää) tuottamaan vasta-aineita, jotka antavat suojaa denguekuumetta aiheuttavista viruksista vastaan, jos elimistö altistuu niille tulevaisuudessa.

#### **Mikä on dengue ja denguekuume**

Dengue on virusinfektio, joka leviää infektoituneen *Aedes*-sukuun kuuluvan hyttysen piston välityksellä. Virus voi levitä tartunnan saaneesta henkilöstä muihin ihmisiin hyttysten pistojen välityksellä 4–5 päivän ajan (enintään 12 päivää) ensimmäisten oireiden ilmaannuttua. Dengue ei tartu suoraan ihmisestä toiseen.

Denguekuumeen oireita voivat olla kuume, päänsärky, silmien takainen särky, lihas- ja nivelkiput, huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, turvonneet imusolmukkeet tai ihottuma. Oireet kestävät yleensä 2–7 päivää. Dengue saattaa myös olla oireeton.

Joskus dengue voi olla niin vaikeaoireinen, että tarvitset sairaalahoitoa ja joissakin harvinaisissa tapauksissa se voi johtaa kuolemaan. Vaikea-asteinen dengue voi aiheuttaa korkeaa kuumetta ja mitä tahansa seuraavista oireista: voimakas vatsakipu, jatkuva pahoinvointi (oksentelu), nopea hengitys, vaikea verenvuoto, sisäinen verenvuoto vatsan alueella, verenvuoto ikenistä, väsymyksen tunne, levottomuuden tunne, kooma, kouristuskohtaukset ja elinöhiriö.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Dengvaxia-valmistetta**

Jotta voidaan varmistaa, että Dengvaxia sopii sinulle tai lapsellesi, on tärkeää, että kerrot lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos jokin seuraavista koskee sinua tai lastasi. Jos et ymmärrä jotakin kohtaa, pyydä lääkärinä, apteekkihenkilökuntaa tai sairaanhoitajaa selittämään se sinulle.

### **Älä käytä Dengvaxia-valmistetta, jos**

- tiedät olevasi tai tiedät lapsesi olevan allerginen Dengvaxia-valmisteen vaikuttaville aineille tai jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- olet saanut tai lapsesi on saanut allergisen reaktion aiemmin annetun Dengvaxia-rokotteen jälkeen. Merkkejä allergisesta reaktiosta voivat olla kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turvotus.
- sinulla tai lapsellasi on heikentynyt immuunijärjestelmä (elimistön luonnollinen vastustuskyky). Tämä voi johtua geenivirheestä, HIV-infektiosta tai immuunijärjestelmään vaikuttavista lääkkeistä (kuten suuriannoksisesta kortikosteroidista tai solunsalpaajahoidosta). Lääkäri voi antaa Dengvaxia-rokotteen aikaisintaan 4 viikon kuluttua lääkityksen lopettamisesta.
- olet raskaana tai imetät.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Jos sinä et ole tai lapsesi ei ole koskaan aiemmin saanut denguevirustartuntaa ennen rokotusta, sinulla tai lapsellasi voi olla suurentunut riski saada vakava, mahdollisesti sairaalahoitoa vaativa denguekuume denguevirusta kantavan hyttysen pistosta.

Ennen Dengvaxia-rokotteen antamista lääkärisi, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitajalle tarkistaa, oletko tai onko lapsesi aiemmin saanut denguevirustartunnan ja kertoo, pitääkö asia selvittää testillä.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen Dengvaxia-rokotteen käyttöä,

- jos sinulla tai lapsellasi on lievä tai korkea kuume tai jokin akuutti sairaus. Dengvaxia-rokotetta ei voi antaa ennen kuin olet tai lapsesi on parantunut.
- jos sinulla tai lapsellasi on aiemmin ollut jokin rokottamiseen liittyvä terveysongelma. Lääkäri punnitsee tarkkaan rokottamisen riskit ja hyödyt.
- jos olet tai lapsesi on joskus pyörtnyt injektion antamisen yhteydessä. Neulalla annetun pistoksen jälkeen ja jopa ennen pistoksen antamista rokotettava saattaa pyörtyä ja joskus kaatua (tämä koskee yleensä nuoria ihmisiä).

### **Matkailijat**

Rokottamista ei suositella, jos et ole koskaan asunut alueella, jolla denguetartuntoja ilmenee säännöllisesti, ja suunnittelet vain satunnaisesti matkustavasi alueelle, jolla denguetartuntoja ilmenee säännöllisesti.

### **Tärkeää tietoa rokotteen antamasta suojasta**

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin Dengvaxia-rokotekaan ei välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja. Sinun täytyy suojautua hyttysten pistoilta myös rokottamisen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos uskot sairastuneesi tai lapsesi sairastuneen denguekuumeeseen rokottamisen jälkeen ja sinulle tai lapsellesi kehittyy mikä tahansa seuraavista oireista: korkea kuume, kova

vatsakipu, jatkuva oksentelu, nopea hengitys, verenvuoto ikenistä, väsymys, levottomuus tai verta oksennuksessa.

### **Lisävarotoimet**

Suojaa itsesi hyttysten pistoilta. Käytä hyttyskarkotteita, suojaavaa vaatekangasta ja hyttysverkkoa.

### **Pienet lapset**

Rokotetta ei saa antaa alle 6-vuotiaille lapsille.

### **Muut lääkevalmisteet tai rokotteet ja Dengvaxia**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä käytät tai lapsesi parhaillaan käyttää tai olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita rokotteita tai lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytätte jotakin seuraavista:

- lääkkeitä, jotka vaikuttavat elimistön luonnolliseen puolustukseen (immuunijärjestelmään), kuten suuriannoksiset kortikosteroidit tai solunsalpaajahoidot. Tässä tapauksessa lääkäri voi antaa Dengvaxia-rokotteen aikaisintaan 4 viikon kuluttua lääkityksen lopettamisesta. Tämä johtuu siitä, ettei Dengvaxia välttämättä tehoa yhtä hyvin.
- ”immunoglobuliineiksi” kutsuttuja lääkkeitä tai immunoglobuliineja sisältäviä verivalmisteita, kuten verta tai plasmaa. Tässä tapauksessa lääkäri voi antaa Dengvaxia-rokotteen aikaisintaan 6 viikon, mieluiten vähintään 3 kuukauden kuluttua lääkityksen lopettamisesta. Tämä johtuu siitä, ettei Dengvaxia välttämättä tehoa yhtä hyvin.

Dengvaxia voidaan antaa samanaikaisesti kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskärokotteen (Tdap) tai rekombinanttien ihmisen papilloomavirusrokotteiden (HPV-rokotteen) kanssa. Jos annetaan pistoksina samanaikaisesti useampia kuin yksi rokote, pistokset on annettava eri kohtiin.

### **Raskaus ja imetys**

Älä ota Dengvaxia-rokotetta, jos olet raskaana tai imetät. Älä ota Dengvaxia-rokotetta tyttärenne, jos hän on raskaana tai imettää. Jos sinä voit tai tyttäresi voi tulla raskaaksi,

- sinun tai tyttäresi täytyy käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää vähintään yhden kuukauden ajan jokaisen Dengvaxia-annoksen jälkeen.
- Jos epäilet olevasi raskaana tai että tyttäresi on raskaana tai jos suunnittelette lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen Dengvaxia-valmisteen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Dengvaxia-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **Dengvaxia sisältää fenyylialaniinia, natriumia ja sorbitolia**

Dengvaxia sisältää 8 mikrogrammaa fenyylialaniinia per 0,5 ml:n annos. Fenyylialaniini voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa kertyy fenyylialaniinia, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä kunnolla.

Dengvaxia sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 0,5 ml:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Dengvaxia sisältää 1,76 milligrammaa sorbitolia per 0,5 ml:n annos.

### 3. Miten Dengvaxia-valmistetta käytetään

Aiemmin sairastettu denguekuume täytyy olla varmistettu testillä, joka on joko kirjattu sairaushistoriaan tai tehty ennen rokottamista.

Dengvaxia-valmisteen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja pistoksena olkavarren ihon alle (ihonalaisesti). Sitä ei saa antaa verisuoneen.

Sinulle tai lapsellesi annetaan kolme 0,5 ml:n pistosta 6 kuukauden välein.

- Ensimmäinen pistos annetaan vapaavalintaisena aikana tai rokotusaikataulun mukaisena päivänä.
- Toinen pistos annetaan 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta.
- Kolmas pistos annetaan 6 kuukauden kuluttua toisen pistoksen antamisesta.

Dengvaxia-rokotetta pitää käyttää virallisten suositusten mukaisesti.

**Tämä selosteen lopussa on terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettut ohjeet rokotteen käyttökuntoon saattamisesta.**

#### Jos Dengvaxia-annos jää väliin

- Jos sinulle tai lapsellesi tarkoitettu aikataulun mukainen rokotus jää antamatta, lääkäri päättää, milloin väliin jäänyt pistos annetaan. On tärkeää noudattaa lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan antamia seuraavaa rokotuskertaa koskevia ohjeita.
- Jos rokotusaika unohtuu tai et pääse tulemaan vastaanotolle sovittuna aikana, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän rokotteen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Dengvaxia-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### Vakavat allergiset (anafylaktiset) reaktiot

Jos itselläsi tai lapsellasi ilmenee mitä tahansa näistä oireista sen jälkeen kun olette poistuneet rokotuspaikalta, **ota välittömästi yhteyttä lääkäriin:**

- hengitysvaikeudet
- kielen tai huulten sinertäminen
- ihottuma
- kasvojen tai nielun turvotus
- matala verenpaine, joka aiheuttaa huimausta tai pyörtymisen
- äkillinen ja voimakas sairauden tai epämukavuuden tunne, johon liittyy huimausta tai tajuttomuutta aiheuttava verenpaineen lasku ja nopea sydämen syke, johon liittyy hengitysvaikeuksia.

Nämä anafylaktisen reaktion oireet kehittyvät yleensä lyhyen ajan kuluessa injektion antamisesta, jolloin sinä ja lapsesi olette vielä klinikalla tai lääkärin vastaanotolla. Anafylaktisia reaktioita voi ilmetä erittäin harvoin minkä tahansa rokotteen saamisen jälkeen (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestäuhannesta).

#### Muut vakavat reaktiot

Osalla rokotetuista, jotka eivät ennen rokottamista ole sairastaneet dengueinfektiota, saattaa olla suurentunut riski sairastua vakavaan, sairaalahoitoa vaativaan denguekuumeeseen, jos denguevirusta kantava hyttynen pistää heitä myöhemmin. Useimmiten tämä suurentunut riski ilmenee kolmantena vuonna ensimmäisen rokotuksen saamisen jälkeen.

## **Muut haittavaikutukset**

Tutkimuksissa ilmeni seuraavia haittavaikutuksia lapsilla, nuorilla ja aikuisilla. Suurin osa haittavaikutuksista ilmeni kolmen päivän sisällä Dengvaxia-rokotteen ottamisesta.

**Hyvin yleinen:** (saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- lihaskipu (myalgia)
- yleinen sairauden tunne (huonovointisuus)
- heikkous (astenia)
- pistoskohdan reaktiot: kipu ja punoitus (eryteema)
- kuume.

**Yleinen:** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- pistoskohdan reaktiot: mustelmat (hematoomat), turvotus ja kutina (pruritus).

**Melko harvinainen:** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- nenä- tai nielutulehdukset (ylähengitystieinfektiot)
- nenän tai nielun kipu tai turvotus (nasofaryngiitti)
- huimaus
- kurkkukipu (suunielun kipu)
- yskä
- pahoinvointi
- oksentelu
- ihottuma (äkilliset iho-oireet)
- niskakipu
- vilunväristykset
- pistoskohdan ihon kovettuminen (pistoskohdan kovettuma)
- pistoskohdan verenvuoto.

**Hyvin harvinainen:** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:stä)

- allergiset reaktiot.

## **Muut haittavaikutukset aikuisilla:**

**Melko harvinainen:** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- turvonnut imusolmukkeet (lymfadenopatia)
- suun kuivuminen
- nivelkipu (artralgia)
- pistoskohdan lämmöntunne
- väsymys.

## **Muita lapsilla ja nuorilla (6–17-vuotiailla) ilmenneitä haittavaikutuksia:**

**Harvinainen:** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)

- vetinen nuha (rinorrea)
- kutiava ihottuma (urtikaria).

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Dengvaxia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Dengvaxia-valmistetta pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä rokote ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon mukana toimitettavalla liuottimella, se on käytettävä 6 tunnin kuluessa, jos sitä on säilytetty 2 °C – 8 °C lämpötilassa (jääkaapissa) ja valolta suojattuna.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Dengvaxia sisältää

- Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi annos (0,5 ml) sisältää 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\* kutakin kimeerisen keltakuume-dengueviruksen serotyyppejä (1, 2, 3 ja 4) (elävä, heikennetty).  
\* CCID<sub>50</sub>: annos, joka infektoi 50 % soluviljelmästä.  
\*\* Tuotettu Vero-soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Tämä valmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja (GMO).
- Muut aineet ovat: välttämättömät aminohapot fenyyialaniini mukaan lukien, ei-välttämättömät aminohapot, arginiinihydrokloridi, sakkaroosi, trehaloosidihydraatti, sorbitoli (E420), trometamoli, urea, natriumkloridi, injektioneesteisiin käytettävä vesi sekä kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi pH:n säätämiseen.

### Dengvaxia-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Dengvaxia on injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten. Dengvaxia-valmisteen kuiva-aine on pakattu 5 annoksen injektiopulloon ja mukana tuleva liuotin 5 annoksen injektiopulloon (2,5 ml). Kuiva-aine ja liuotin on sekoitettava keskenään ennen käyttöä.

Dengvaxia on saatavilla 5 rokoteannoksen pakkauksissa (rokote- ja liuotinpullo on pakattu samaan pakkaukseen).

Kuiva-aine on valkoista, homogeenista, kylmäkuivattua jauhetta, joka saattaa olla tiiviimpää annoksen pohjalla (mahdollisesti pyöreä kakku).

Liuotin (natriumkloridiliuos, 0,9 %) on kirkas ja väritön neste.

Kun Dengvaxia on saatettu käyttökuntoon mukana toimitettavalla liuottimella, se on kirkas, väritön neste, joka saattaa sisältää valkoisia tai läpikuultavia hiukkasia.

Myyntiluvan haltija:

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Ranska

Valmistaja:

SANOFI PASTEUR  
Parc Industriel d'Incarville  
27100 Val de Reuil  
Ranska

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:



<b>België/ Belgique /Belgien</b> Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	<b>Lietuva</b> Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
<b>България</b> Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	<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 A/S Tel.: +45 4516 7000	<b>Malta</b> Sanofi S. r.l. 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> Genzyme Europé B.V. Tel.: +31 20 245 4000
<b>Eesti</b> Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	<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 00 00
<b>France</b> Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 4346 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> Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	<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> Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
<b>Ísland</b> Vistor Tel : +354 535 7000	<b>Slovenská republika</b> Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
<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> C.A Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	<b>Sverige</b> Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
<b>Latvija</b> Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	<b>United Kingdom (Pohjois-Irlanti)</b> sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

## Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

### Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

#### **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**

- Kuten kaikkien injektioina annettavien rokotteiden kohdalla, myös Dengvaxia-rokotteen antamisen yhteydessä on huolehdittava, että asianmukainen hoitovalmius ja valvonta ovat nopeasti saatavilla rokotteen annon jälkeisen anafylaktisen reaktion varalta.
- Dengvaxia-rokotetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samaan ruiskuun.
- Dengvaxia-rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suonensisäisenä injektiona.
- Rokote annetaan ihonalaisena injektiona mieluiten olkavarteen hartialihaksen alueelle.
- Psykogeenisena vasteena ilmenevä synkopee (pyörtyminen) on mahdollista minkä tahansa neulalla pistettävän rokotteen antamisen jälkeen tai jopa ennen rokottamista. Kaatumisen aiheuttamien vammojen ehkäisyyn ja pyörtymisreaktioiden hoitoon on varauduttava.

#### Moniannospakkaukseen pakatun rokotteen käyttökuntoon saattaminen ja käsittely

Dengvaxia täytyy saattaa käyttökuntoon ennen rokotteen antoa.

Dengvaxia saatetaan käyttökuntoon lisäämällä koko injektiopullon sisältämä liuotinmäärä (natriumkloridiliuos, 0,9 %) kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon käyttämällä steriiliä ruiskua ja neulaa. Liuotin on 5 annosta sisältävässä injektiopullossa, jossa on tummanharmaa repäisykorkki, ja kylmäkuivattu kuiva-aine on 5 annosta sisältävässä injektiopullossa, jossa on ruskea repäisykorkki.

1. Liuottimen siirtämiseen käytetään steriiliä ruiskua ja neulaa.
2. Siirrä liuotinta sisältävän injektiopullon (jossa tummanharmaan repäisykorkki) koko sisältö kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon (ruskea repäisykorkki).
3. Pyörittele pulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen rokotteen antoa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen Dengvaxia on kirkas, väritön neste, joka saattaa sisältää valkoisia tai läpikuultavia (luonteeltaan endogeenisiä) hiukkasia.

Kun kuiva-aine on kokonaan liennut, 0,5 ml:n annos käyttökuntoon saatettua suspensiota vedetään steriiliin ruiskuun. Jokainen 5 annoksesta on vedettävä ruiskuun käyttämällä uutta steriiliä ruiskua ja neulaa. Suositeltu neulan koko on 23G tai 25G.

Käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältävää pulloa pyöritellään varovasti uudelleen ennen jokaisen injektion antoa.

Kosketusta desinfiointiaineisiin on vältettävä, koska ne saattavat inaktivoida rokotteen sisältämiä viruksia.

Dengvaxia on käytettävä 6 tunnin kuluessa valmisteen mukana toimitettavalla liuottimella käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Osittain käytettyjä, useita annoksia sisältäviä injektiopulloja täytyy säilyttää 2 °C – 8 °C lämpötilassa (jääkaapissa) valolta suojattuna.

Jäljelle jäävät rokoteannokset on hävitettävä rokottamisen jälkeen tai 6 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin.

Osittain käytetty moniannospullo on hävitettävä välittömästi jos:

- epäillään, ettei annoksia ole vedetty ruiskuun täysin steriilisti

- suspension käyttökuntoon saattamisessa tai kunkin uuden annoksen vetämisessä ruiskuun ei käytetty uutta steriiliä ruiskua ja neulaa
- herää epäily osittain käytetyn injektiopullon kontaminoitumisesta
- kontaminaatiosta on silmännähtävää näyttöä, kuten muutos suspension ulkonäössä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.