

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 log₁₀ CCID₅₀/annos**

Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 2 (elävä, heikennetty)*.. 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/annos**

Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 3 (elävä, heikennetty)*.. 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/annos**

Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 4 (elävä, heikennetty)*.. 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/annos**

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

**CCID₅₀: 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 9–45-vuotiaille henkilöille, joilla on ollut aiemmin denguevirusinfektio ja jotka asuvat endeemisillä alueilla (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Dengvaxia-rokotteen käytössä on noudatettava virallisia suosituksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

9–45-vuotiaat lapset ja aikuiset

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

Muut pediatriset potilaat

Dengvaxia-valmistetta ei pidä käyttää alle 9-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.8).

Pitkän aikavälin turvallisuuden seurantatiedot ovat osoittaneet, että sairaalahoitoa vaativan denguekuumeen ja kliinisesti vaikea-asteisen denguen riski on suurentunut 2–8-vuotiaille rokotteen saaneilla lapsilla, joilla ei ole aiemmin ollut dengueinfektiota. Saatavilla olevat tiedot eivät ole riittäviä varmistamaan turvallisuutta ja tehoa alle 9-vuotiaille henkilöillä, joilla on aiemmin ollut jokin denguevirusinfektio.

Antotapa

Ennen rokottamista tulee aiemmin sairastettu denguevirusinfektio osoittaa joko potilaan sairaushistoriasta tiedolla laboratoriovarmennetusta denguesta tai asianmukaisesti validoidulla serologisella testillä (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

Rokotteen antama suoja

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

Erityisryhmät

Henkilöt, joilla ei aiemmin ole ollut denguevirusinfektiota, tai henkilöt, joilla tieto aiemmasta infektiosta puuttuu

Henkilöitä, joilla ei aiemmin ole ollut denguevirusinfektiota, tai henkilöitä, joilla tieto aiemmasta infektiosta puuttuu, ei pidä rokottaa, koska kliinisten tutkimusten pitkäaikaisseurannassa on havaittu,

että heillä on suurentunut riski joutua sairaalaan denguen vuoksi tai sairastua kliinisesti vaikeaan denguekuumeeseen (yleisimmin 1. tai 2. asteen dengueverenvuotokuumeeseen) (ks. kohta 4.8).

Jos dokumentaatio aiemmasta denguevirusinfektiosta puuttuu, aiemmin sairastettu infektio on varmistettava serologisella testillä ennen rokottamista. Jotta vältetään rokottaminen väärän positiivisen tuloksen tapauksessa, on käytettävä vain testimenetelmiä, joiden spesifisyys ja ristireaktiivisuus ovat riittävät paikallisen epidemiologian perusteella.

Matkailijat

Ei ole turvallisuutta, immunogeenisuutta tai tehoa koskevia tietoja, jotka tukisivat sellaisten henkilöiden rokottamista, jotka asuvat ei-endeemisillä alueilla ja matkustavat endeemisille alueille, joten tällaisten henkilöiden rokottamista ei suositella.

Epidemiat

Dengvaxia-rokotetta ei pidä käyttää dengue-epidemian yhteydessä ei-endeemisillä alueilla.

Muut

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

Ennen rokottamista on tutustuttava henkilön sairaushistoriaan (erityisesti aikaisempiin rokotuksiin ja mahdollisiin rokotusten jälkeen ilmenneisiin haittavaikutuksiin).

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

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

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

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

Dengvaxia-rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suonensisäisenä injektiona.

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.

Jäljitettävyys

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

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).

Koska tietoja ei ole Dengvaxia-rokotteen antamisesta yhdessä muiden rokotteen kanssa vähintään 9-vuotiaille henkilöille, Dengvaxia-rokotteen samanaikaista käyttöä muiden rokotteen kanssa ei suositella.

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

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

9–45-vuotiailla tutkittavilla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat rokotusta edeltävästä denguen serologisesta statuksesta riippumatta päänsärky (54 %), pistoskohdan kipu (49 %), huonovointisuus (44 %), lihaskipu (43 %), heikkous (34 %) ja kuume (16 %).

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 pienemmillä esiintymistiheyksillä.

b. 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 9–45-vuotiailta tutkittavilta reaktogeenisuuden arviointiin käytetyssä alaryhmässä (1 306 aikuista ja 3 067 lasta), sekä myyntiintulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on esitetty Taulukko 1 koskien 9–17-vuotiaita lapsia ja Taulukko 2 koskien 18–45-vuotiaita aikuisia.

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeen lapsilla (9–17-vuotiailla) ilmoitetut haittavaikutukset

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

* Spontaanisti ilmoitettuja haittavaikutuksia.

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

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

* Spontaanisti ilmoitettuja haittavaikutuksia.

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

Kolmessa tehoa käsittelevässä tutkimuksessa rokotteen saaneita seurattiin pitkällä aikavälillä ensimmäisen injektioin 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]). 9–16-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota ja jotka saivat Dengvaxia-rokotteen, riski saada vaikea-asteinen denguekuume 6 vuoden aikana oli 2.41 kertaa suurentunut (95 %:n luottamusväli: 0.50, 11.75) verrattuna saman ikäisiin rokottamattomiin tutkittaviin. Arvioitiin, että 9-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota, saattoi ilmetä noin viisi ylimääräistä sairaalassa hoidettavaa denguetapausta tai kolme ylimääräistä vaikea-asteista denguetapausta 1 000 rokotettua kohti 6 vuoden seurantajakson aikana rokottamisen jälkeen. Pitkän aikavälin analyysistä saatujen arvioiden perusteella suurentunutta riskiä ilmeni pääasiassa kolmannen vuoden aikana ensimmäisen injektioin annon jälkeen.

Tällaista suurentunutta riskiä ei havaittu henkilöillä, joilla oli aiemmin ollut denguevirusinfektio, ja arvioitiin, että aiemmin denguekuumeeseen sairastaneen rokottamisella voitiin ehkäistä 16 sairaalahoitoa vaativaa denguetapausta ja 4 vaikea-asteista denguetapausta tuhatta rokotettua kohti 6 vuoden seurantajakson aikana ensimmäisen injektioin antamisen jälkeen.

Edellä 6 vuoden ajanjaksolle mainitut arviot perustuvat tietoihin, jotka saatiin keskeisistä kliinisistä tutkimuksista, jotka tehtiin maissa, joissa on tietynlainen denguen seroprevalenssi ja epidemiologinen tilanne. Näiden arvioiden perusteella ei välttämättä voida päätellä vastaavia lukuja muilla alueilla, joilla seroprevalenssi ja epidemiologinen tilanne on erilainen.

d. Pediatriset potilaat

Pediatriset tiedot 9–17-vuotiaista tutkittavista

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

Nokkosihottumaa (melko harvinainen) on ilmoitettu ainoastaan 9–17-vuotiailla tutkittavilla (ei yhtään tapausta aikuisilla).

Pediatriset tiedot alle 9-vuotiaista tutkittavista, toisin sanoen käyttöaiheessa määritellyn iän ulkopuolella

Reaktogeenisuuden arviointiin käytetyssä alaryhmässä alle 9-vuotiailla oli yhteensä 2 960 tutkittavaa, joiden ikäjakauma oli seuraava: 1 287 alle 2-vuotiasta, 905 iältään 2–5-vuotiasta ja 768 iältään 6–8-vuotiasta.

Verrattuna yli 9-vuotiaisiin tutkittaviin, 2–8-vuotiailla tutkittavilla ilmoitettiin enemmän pistoskohdan punoitusta ja turvotusta (esiintymistiheys: hyvin yleinen), ja lisäksi ilmoitettiin seuraavia haittatapahtumia (esiintymistiheys: melko harvinainen): pistoskohdan verenvuoto, vähentynyt ruokahalu ja oksentelu.

Pitkän aikavälin turvallisuuden seurantatiedot osoittivat, että sairaalahoitoa vaativan denguekuumeen ja kliinisesti vaikea-asteisen denguen riski oli suurentunut rokotteen saaneilla 2–8-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota, rokottamattomiin tutkittaviin verrattuna.

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. 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

1. 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 3, immunogeenisuus).

2. 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 Vietnamin) ja CYD15 Latinalaisessa Amerikassa (Brasiliassa, Kolumbiassa, Hondurasissa, Meksikossa, Puerto Ricossa).

Dengueta koskevien tutkimusten kontrolliryhmä määriteltiin tutkittaviksi, jotka saivat vähintään yhden injektion lumevalmistetta tai vertailurokotetta.

Vaiheen IIB tutkimuksessa yhteensä 4 002 iältään 4–11-vuotiasta tutkittavaa satunnaistettiin saamaan Dengvaxia- tai vertailuvalmistetta riippumatta siitä, oliko heillä ollut aiemmin denguevirusinfektio. Tehoa 9–11-vuotiailla tutkittavilla arvioitiin 1 554 tutkittavalla (1 032 tutkittavalla rokoteriivissä ja 522 tutkittavalla kontrolliryhmässä).

Kahdessa keskeisessä vaiheen III tutkimuksessa (CYD14 ja CYD15) yhteensä noin 31 000 iältään 2–16-vuotiasta tutkittavaa satunnaistettiin saamaan joko Dengvaxia- tai lumevalmistetta riippumatta siitä, oliko heillä ollut aiemmin dengueinfektio. Tehoa 9-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla arvioitiin 17 230 tutkittavalla, jotka olivat saaneet Dengvaxia-rokotteen (3 316 tutkittavaa CYD14-tutkimuksessa ja 13 914 tutkittavaa CYD15-tutkimuksessa), ja 8 596 tutkittavalla, jotka olivat saaneet lumevalmistetta (1 656 tutkittavaa CYD14-tutkimuksessa ja 6 940 tutkittavaa CYD15-tutkimuksessa).

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 niin kauan, että kunkin tutkittavan seuranta oli kestänyt vähintään 13 kuukautta kolmannen injektion antamisen jälkeen. Siten tähän vaiheeseen sisältyy ensisijaisen päätemuuttujan tarkkailujakso, joka alkaa 28 päivän kuluttua kolmannen injektion antamisesta ja jatkuu aktiivisen vaiheen päättymiseen asti.

Ensisijainen päätemuuttuja oli oireisten, virologisesti varmennettujen denguetapausten (VCD) ilmaantuminen 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektion antamisesta, kontrolliryhmään verrattuna.

Rokotteen tehon eksploratiivinen analyysi denguen serologisen statuksen mukaan tehtiin immunogeenisuusalaryhmässä, jossa oli 2 000 tutkittavaa CYD14-tutkimuksesta, 2 000 tutkittavaa CYD15-tutkimuksesta ja 300 tutkittavaa CYD23-tutkimuksesta. Tähän alaryhmään kuuluneista 2 930 9–16-vuotiaasta lähtötilanteessa dengueseropositiivisesta tutkittavasta (noin 80 %) 1 974 sai rokotteen (901 CYD14-tutkimuksessa ja 1 073 CYD15-tutkimuksessa) ja 956 sai lumevalmistetta (444 CYD14-tutkimuksessa ja 512 CYD15-tutkimuksessa) (ks. myös alakohta 3). Denguen serostatus mitattiin lähtötilanteessa (ennen ensimmäisen injektion antoa) PRNT₅₀-menetelmällä (Plaque Reduction Neutralization Test).

2.1 *Kliininen teho endeemisillä alueilla asuvilla 9–16-vuotiailla, mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa*

Tutkimusten CYD14, CYD15 ja CYD23 rokotteen tehoa koskevat, ensisijaisen päätemuuttujan mukaiset tulokset (oireiset VCD-tapaukset 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektion antamisesta) 9–16-vuotiailla tutkittavilla (mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa) on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Rokotteen teho (VE, vaccine efficacy) oireisia VCD-tapauksia vastaan, jonka aiheuttajana oli mikä tahansa viruksen neljästä serotyypistä, 9–16-vuotiailla tutkittavilla, joilla

oli mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektion 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
Tapaukset/ henkilövuodet	34/3199	55/1585	185/ 12458	236/6157	6/1033	10/514	219/15657	291/7742	225/16690	301/8256
VE % (95%CI)	69.4 (52.2; 80.6)		61.3 (52.8; 68.2)		70.1 (9.3; 91.1)		62.8 (55.7; 68.8)		63.0 (56.1; 68.9)	

N: 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 9–16-vuotiailla tutkittavilla viruksen minkä tahansa neljän serotyypin aiheuttamaa, oireista VCD-infektiota vastaan osoitettiin kaikissa kolmessa tutkimuksessa: CYD14, CYD15 ja CYD23 (ks. taulukko 3).

CYD14-, CYD15- ja CYD23-tutkimuksissa arvioitiin toissijaisina päätemuuttujina rokotteen tehoa oireisia VCD-infektioita, vaikea-asteisia VCD-tapauksia ja sairaalassa hoidettuja VCD-tapauksia vastaan 25 kuukauden aikana ensimmäisen injektion antamisesta. Nämä tulokset 9–16-vuotiailla tutkittavilla lähtötilanteen serologisesta statuksesta riippumatta on esitetty Taulukko 4.

Vaikeiden VCD-tapausten kohdalla tarkasteltiin kahdentyyppisiä päätemuuttujia: kliinisesti vaikea-asteisia VCD-tapauksia ja VCD-tapauksia, jotka täyttivät WHO:n vuonna 1997 dengueverenvuotokuumeelle (Dengue Hemorrhagic Fever, DHF) asettamat kriteerit.

Rokotteen teho osoitettiin näille päätemuuttujille CYD14- ja CYD15-tutkimuksissa (ks. Taulukko 4).

Rokotteen teho oireista VCD-infektiota vastaan oli serotyyppien 1 ja 2 suhteen kohtalainen ja serotyyppien 3 ja 4 suhteen parempi (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Rokotteen teho (VE) oireisia, sairaalassa hoidettuja tai vaikea-asteisia virologisesti varmennettuja denguetapauksia (VCD) vastaan 9–16-vuotiailla tutkittavilla 25 kuukauden

aikana ensimmäisen injektion antamisen jälkeen (mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa)

	CYD14 VE % (95 % CI) N = 4 972	CYD15 VE % (95 % CI) N = 20 854	Yhdistetyt tulokset CYD14+CYD15 VE % (95 % CI) N = 25 826	CYD23 VE % (95 % CI)* N = 1 554	Yhdistetyt tulokset* CYD14+CYD15+CYD23 VE % (95 % CI) N = 27 380
Oireinen VCD					
Mikä tahansa serotyyppi	67,8 (57,7, 75,6)	64,7 (58,7, 69,8)	65,6 (60,7, 69,9)	43,3 (-18,9, 72,7)	64,9 (60,0, 69,2)
Serotyyppi 1	65,7 (46,6, 78,2)	54,8 (40,2, 65,9)	58,4 (47,7, 66,9)	78,4 (5,4, 96,4)	59,2 (48,9, 67,4)
Serotyyppi 2	36,8 (-10,1, 63,3)	50,2 (31,8, 63,6)	47,1 (31,3, 59,2)	5,9 (-178,6, 65,1)	44,6 (28,9, 56,9)
Serotyyppi 3	69,5 (31,9, 87,0)	74,2 (63,9, 81,7)	73,6 (64,4, 80,4)	-1,2 (-5 870,2, 94,7)	73,0 (63,7, 79,9)
Serotyyppi 4	87,9 (75,5, 94,6)	80,9 (70,9, 87,7)	83,2 (76,2, 88,2)	100,0 (-1 873,3, 100,0)	83,3 (76,4, 88,2)
Sairaalassa hoidettu VCD†	81,6 (60,7, 92,0)	80,3 (64,7, 89,5)	80,8 (70,1, 87,7)	72,5 (19,0, 91,7)	79,7 (69,6, 86,5)
Kliinisesti vaikeasteiset VCD-tapaukset†	90,9 (58,4, 99,0)	95,5 (68,8, 99,9)	93,2 (77,3, 98,0)	49,4 (-3 870,3, 99,4)	91,3 (74,9, 97,0)
Minkä tahansa WHO:n kriteerin mukainen dengue-verenvuotokuume (DHF)	90,9 (58,4, 99,0)	95,0 (64,9, 99,9)	92,9 (76,1, 97,9)	100,0 (-1 871,5, 100,0)	93,2 (77,3, 98,0)

N: tutkimukseen osallistuneiden määrä

CI = luottamusväli (confidence interval).

VE on laskettu käyttäen ilmaantumistiheyttä (density incidence; tapauksien lukumäärä sataa henkilöriskivuotta kohden)

*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 teho sairaalahoitoa vaativaa ja vaikeaa virologisesti varmistettua denguekuumetta vastaan ei ollut tutkimuksen ensisijainen tavoite eikä tilastollisen merkitsevyyden raja-arvoja ollut määriteltä ennalta.

2.2 Kliininen teho endeemisillä alueilla asuvilla, lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla 9–16-vuotiailla

Rokotteen tehoa koskevat eksploratiivisen analyysin tulokset oireisista VCD-tapauksista 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektion antamisesta 9–16-vuotiailla, lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla tutkittavilla on esitetty taulukossa 5 tutkimusten CYD14, CYD15 ja CYD23 immunogeenisuuden tarkasteluun käytetyille alaryhmälle.

Taulukko 5: Rokotteen teho (VE) oireisia VCD-tapauksia, jonka aiheuttajina oli mikä tahansa viruksen neljästä serotyypistä, vastaan 9–16-vuotiailla (lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla)

tutkittavilla 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektion 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
Tapaukset/ henkilövuodet	4/471	9/241	7/1002	17/472	0/55	0/19	11/1473	26/713	11/1528	26/732
VE % (95 % CI)	77,2 (18,3; 94,9)		80,6 (50,7; 93,2)		Ei laskettu		79,4 (58,4; 89,8)		79,4 (58,4; 89,8)	

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.

Rokotteen teho oireista VCD-infektiota vastaan 25 kuukauden aikana ensimmäisen injektion antamisesta on 9–16-vuotiailla, lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla tutkittavilla ja tutkimusten CYD14, CYD15 ja CYD23 immunogeenisuuden tarkasteluun käytetyn alaryhmän yhdistettyjen tulosten perusteella arviolta 81,9 % (95 %:n luottamusväli: 67,2, 90,0).

9–16-vuotiailla, lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla tutkittavilla (alaryhmä, jossa tarkasteltiin immunogeenisuutta) raportoitiin 25 kuukauden aikana ensimmäisen injektion antamisesta yksi kliinisesti vaikea-asteinen VCD-tapaus ja yksi WHO:n dengueverenvuotokuumeelle asettamien kriteerien mukainen VCD-tapaus kontrolliryhmässä kummassakin yksittäisessä tutkimuksessa (CYD14 ja CYD15) eikä yhtään tapausta rokoteriimissä. CYD14-tutkimuksessa raportoitiin neljä sairaalahoitoa vaatinutta VCD-tapausta ja CYD15-tutkimuksessa 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. Eksploratiivisella analyysillä (yhdistetyt tulokset tutkimuksista CYD14, CYD15 ja CYD23) saatu rokotteen ekstrapoloitu teho (1 - riskitiheyssuhde) 25 kuukauden aikana ensimmäisen injektion antamisesta on arviolta 89,2 % (95 %:n luottamusväli: 78,5, 94,6) sairaalahoitoa vaativalle VCD-infektiolle ja 95,3 % (95 %:n luottamusväli: 68,9, 99,3) vaikea-asteiselle VCD-infektiolle.

2.3 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 kohdasta 3.2).

2.4 Tehoa koskeneiden tutkimusten muut pediatriiset tiedot 2–8-vuotiailla, toisin sanoen käyttöaiheessa määritellyn iän ulkopuolella

Tehoa 2–8-vuotiailla tutkittavilla arvioitiin 2 443 tutkittavalla (1 634 tutkittavalla rokoteriimissä ja 809 tutkittavalla kontrolliryhmässä) vaiheen IIb tutkimuksessa ja 5 300 tutkittavalla (3 532 tutkittavalla rokoteriimissä ja 1 768 tutkittavalla kontrolliryhmässä) keskeisessä vaiheen III tutkimuksessa (CYD14). Rokotteen teho minkä tahansa neljän serotyypin aiheuttamia oireisia VCD-infektioita vastaan 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektion antamisesta, oli 40,5 % (95 %:n luottamusväli: 22,7, 54,2) (yhdistetyt tulokset tutkimuksista CYD14 ja CYD 23). Rokotteen teho minkä tahansa serotyypin aiheuttamaa oireista, vaikea-asteista ja

sairaalahoitoa vaatinutta VCD-infektiota vastaan 25 kuukauden aikana ensimmäisen injektion antamisesta (yhdistetyt tulokset tutkimuksista CYD14 ja CYD23) oli oireisen VCD-infektion kohdalla 42,2 % (95 %:n luottamusväli: 30,6, 51,8), vaikea-asteisen VCD-infektion kohdalla 45,1 % (95 %:n luottamusväli: 29,3, 76,7) ja sairaalahoitoa vaatineen VCD-infektion kohdalla 47,6 % (95 %:n luottamusväli: 23,7, 64,0).

2.5 Rokotteen antama pitkäaikainen suoja

Kuuden vuoden aikana ensimmäisen injektion antamisesta rokotteen ekstrapoloitu teho (1 - riskitiheyssuhde)*100 (saatiin eksploratiivisella analyysillä) aiemmin denguevirusinfektion sairastaneilla 9-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla oli arviolta 80 (95 %:n luottamusväli: 69, 87) sairaalahoitoa vaatineelle VCD-infektiolle ja 84 (95 %:n luottamusväli: 61, 94) vaikea-asteiselle VCD-infektiolle.

3. Immunogeenisuus

Kliinisen kehityksen aikana immunogeenisuustiedot kerättiin yhteensä noin 5 700 tutkittavalta, jotka olivat iältään 9 kuukautta–60-vuotiaita ja jotka saivat vähintään yhden rokoteinjektion.

Näistä 5 700 tutkittavasta yhteensä 3 104 tutkittavaa oli endeemisillä alueilla asuvia, iältään 9–45-vuotiaita, jotka saivat vähintään yhden Dengvaxia-injektion. Suurin osa tutkittavista oli iältään 9–17-vuotiaita (n = 2 810).

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).

Kolmannen injektion jälkeen mitattujen GMT-arvojen ja taudin ilmenemisen todennäköisyyden välinen yhteys on osoitettu tehoa käsittelevissä tutkimuksissa.

Suurempiin tittereihin kolmannen injektion jälkeen liittyy pienentynyt denguekuumeen riski ja suurempi rokotteen teho, vaikka immunologista rokotteen antaman suojan korrelaattia ei olekaan määritetty.

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

- Dengueseropositiivisuus, jos PRNT₅₀-titteri oli ≥ 10 [1/diluutio] (herkkyysrajan alin arvo, LLOQ) vähintään yhtä serotyyppiä vastaan.
- Dengueseronegatiivisuus, jos PRNT₅₀-titteri mitä tahansa neljästä serotyypistä vastaan alitti herkkyysrajan alimman arvon.

3.1. Immunogeenisuus endeemisillä alueilla asuvilla 9–17-vuotiailla

CYD14- ja CYD15-tutkimuksissa kolmannen rokoteannoksen jälkeen 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.

3.2. 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).

Kolmannen injektion jälkeen 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.

3.3. Vasta-aineiden pysyvyys pitkällä aikavälillä

Kaikkien neljän serotyypin GMT-arvojen havaittiin laskeneen vuoden kuluttua kolmannesta injektiosta. Tämän jälkeen GMT-arvot vakiintuvat seuraavien 2–4 vuoden ajaksi ja pysyvät ennen rokottamista mitattuja GMT-arvoja suurempina. GMT-pitoisuudet riippuvat henkilön iästä ja denguen serologisesta statuksesta lähtötilanteesta.

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 fenyyylalaniini

Ei-välttämättömät aminohapot

Arginiinihydrokloridi

Sakkarooosi

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 pakkauskoost

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

Pakkaus sisältää 1 tai 10 annosta.

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

Pakkaus sisältää 1 tai 10 annosta.

Esitäytettyjen ruiskujen kärkisuojuukset sisältävät luonnonkumin (lateksin) johdannaisia.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

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 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.
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.

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. Terveystieteiden 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 log₁₀ CCID₅₀/annos**

Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 2 (elävä, heikennetty)*.. 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/annos**

Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 3 (elävä, heikennetty)*.. 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/annos**

Kimeerinen keltakuume-denguevirus serotyyppi 4 (elävä, heikennetty)*.. 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/annos**

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

**CCID₅₀: 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 9–45-vuotiaille henkilöille, joilla on ollut aiemmin denguevirusinfektio ja jotka asuvat endemisillä alueilla (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Dengvaxia-rokotteen käytössä on noudatettava virallisia suosituksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

9–45-vuotiaat lapset ja aikuiset

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

Muut pediatriset potilaat

Dengvaxia-valmistetta ei pidä käyttää alle 9-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.8).

Pitkän aikavälin turvallisuuden seurantatiedot ovat osoittaneet, että sairaalahoitoa vaativan denguekuumeen ja kliinisesti vaikea-asteisen denguen riski on suurentunut 2–8-vuotiaille rokotteen saaneilla lapsilla, joilla ei ole aiemmin ollut dengueinfektiota. Saatavilla olevat tiedot eivät ole riittäviä varmistamaan turvallisuutta ja tehoa alle 9-vuotiaille henkilöillä, joilla on aiemmin ollut jokin denguevirusinfektio.

Antotapa

Ennen rokottamista tulee aiemmin sairastettu denguevirusinfektio osoittaa joko potilaan sairaushistoriasta tiedolla laboratoriovarmennetusta denguesta tai asianmukaisesti validoidulla serologisella testillä (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

Rokotteen antama suoja

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

Erityisryhmät

Henkilöt, joilla ei aiemmin ole ollut denguevirusinfektiota, tai henkilöt, joilla tieto aiemmasta infektiosta puuttuu

Henkilöitä, joilla ei aiemmin ole ollut denguevirusinfektiota, tai henkilöitä, joilla tieto aiemmasta infektiosta puuttuu, ei pidä rokottaa, koska kliinisten tutkimusten pitkäaikaisseurannassa on havaittu,

että heillä on suurentunut riski joutua sairaalaan denguen vuoksi tai sairastua kliinisesti vaikeaan denguekuumeeseen (yleisimmin 1. tai 2. asteen dengueverenvuotokuumeeseen) (ks. kohta 4.8).

Jos dokumentaatio aiemmasta denguevirusinfektiosta puuttuu, aiemmin sairastettu infektio on varmistettava serologisella testillä ennen rokottamista. Jotta vältetään rokottaminen väärän positiivisen tuloksen tapauksessa, on käytettävä vain testimenetelmiä, joiden spesifisyys ja ristireaktiivisuus ovat riittävät paikallisen epidemiologian perusteella.

Matkailijat

Ei ole turvallisuutta, immunogeenisuutta tai tehoa koskevia tietoja, jotka tukisivat sellaisten henkilöiden rokottamista, jotka asuvat ei-endeemisillä alueilla ja matkustavat endeemisille alueille, joten tällaisten henkilöiden rokottamista ei suositella.

Epidemiat

Dengvaxia-rokotetta ei pidä käyttää dengue-epidemian yhteydessä ei-endeemisillä alueilla.

Muut

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

Ennen rokottamista on tutustuttava henkilön sairaushistoriaan (erityisesti aikaisempiin rokotuksiin ja mahdollisiin rokotusten jälkeen ilmenneisiin haittavaikutuksiin).

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

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

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

Dengvaxia-rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suonensisäisenä injektiona.

Dengvaxia sisältää fenyylialaniinia, natriumia ja sorbitolia

Dengvaxia sisältää 8 mikrogrammaa fenyylialaniinia per 0,5 ml:n annos. Fenyylialaniini voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketouria (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.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

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).

Koska tietoja ei ole Dengvaxia-rokotteen antamisesta yhdessä muiden rokotteiden kanssa vähintään 9-vuotiaille henkilöille, Dengvaxia-rokotteen samanaikaista käyttöä muiden rokotteiden kanssa ei suositella.

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

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

9–45-vuotiailla tutkittavilla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat rokotusta edeltävästä denguen serologisesta statuksesta riippumatta päänsärky (54 %), pistoskohdan kipu (49 %), huonovointisuus (44 %), lihaskipu (43 %), heikkous (34 %) ja kuume (16 %).

Haittavaikutukset ilmenivät 3 päivän kuluessa rokotteen antamisesta lukuun ottamatta kuumetta, joka ilmaantui 14 päivän sisällä injektioita 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.

b. 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 9–45-vuotiailta tutkittavilta reaktogeenisuuden arviointiin käytetyssä alaryhmässä (1 306 aikuista ja 3 067 lasta), sekä myyntiintulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on esitetty Taulukko 1 koskien 9–17-vuotiaita lapsia ja Taulukko 2 koskien 18–45-vuotiaita aikuisia.

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeen lapsilla (9–17-vuotiailla) ilmoitetut haittavaikutukset

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

* Spontaanisti ilmoitettuja haittavaikutuksia.

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

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

* Spontaanisti ilmoitettuja haittavaikutuksia.

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

Kolmessa tehoa käsittelevässä tutkimuksessa rokotteen saaneita seurattiin pitkällä aikavälillä ensimmäisen injektiojälkeen. Näiden tietojen eksploratiivisessa analyysissä havaittiin, että rokotetuilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota, oli suurentunut riski joutua sairaalaan denguen ja kliinisesti vaikeasta denguen vuoksi (yleisimmin 1. tai 2. asteen dengueverenvuotokuume [WHO 1997]). 9–16-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota ja jotka saivat Dengvaxia-rokotteen, riski saada vaikeasta denguekuumeesta 6 vuoden aikana oli 2.41 kertaa suurentunut (95 %:n luottamusväli: 0.50, 11.75) verrattuna saman ikäisiin rokottamattomiin tutkittaviin. Arvioitiin, että 9-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota, saattoi ilmetä noin viisi ylimääräistä sairaalassa hoidettavaa denguetapausta tai kolme ylimääräistä vaikeasta denguetapausta 1 000 rokotettua kohti 6 vuoden seurantajakson aikana rokotamisen jälkeen. Pitkän aikavälin analyysistä saatujen arvioiden perusteella suurentunutta riskiä ilmeni pääasiassa kolmannen vuoden aikana ensimmäisen injektioannon jälkeen.

Tällaista suurentunutta riskiä ei havaittu henkilöillä, joilla oli aiemmin ollut denguevirusinfektio, ja arvioitiin, että aiemmin denguekuumeeseen sairastaneen rokotamisella voitiin ehkäistä 16 sairaalahoitoa vaativaa denguetapausta ja 4 vaikeasta denguetapausta tuhatta rokotettua kohti 6 vuoden seurantajakson aikana ensimmäisen injektioantamisen jälkeen.

Edellä 6 vuoden ajanjaksolle mainitut arviot perustuvat tietoihin, jotka saatiin keskeisistä kliinisistä tutkimuksista, jotka tehtiin maissa, joissa on tietynlainen denguen seroprevalenssi ja epidemiologinen tilanne. Näiden arvioiden perusteella ei välttämättä voida päätellä vastaavia lukuja muilla alueilla, joilla seroprevalenssi ja epidemiologinen tilanne on erilainen.

d. Pediatriset potilaat

Pediatriset tiedot 9–17-vuotiaista tutkittavista

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

Nokkosihottumaa (melko harvinainen) on ilmoitettu ainoastaan 9–17-vuotiailla tutkittavilla (ei yhtään tapausta aikuisilla).

Pediatriset tiedot alle 9-vuotiaista tutkittavista, toisin sanoen käyttöaiheessa määritellyn iän ulkopuolella

Reaktogeenisuuden arviointiin käytetyssä alaryhmässä alle 9-vuotiailla oli yhteensä 2 960 tutkittavaa, joiden ikäjakauma oli seuraava: 1 287 alle 2-vuotiaista, 905 iältään 2–5-vuotiaista ja 768 iältään 6–8-vuotiaista.

Verrattuna yli 9-vuotiaisiin tutkittaviin, 2–8-vuotiailla tutkittavilla ilmoitettiin enemmän pistoskohdan punoitusta ja turvotusta (esiintymistiheys: hyvin yleinen), ja lisäksi ilmoitettiin seuraavia haittatapahtumia (esiintymistiheys: melko harvinainen): pistoskohdan verenvuoto, vähentynyt ruokahalu ja oksentelu.

Pitkän aikavälin turvallisuuden seurantatiedot osoittivat, että sairaalahoitoa vaativan denguekuumeen ja kliinisesti vaikea-asteisen denguen riski oli suurentunut rokotteen saaneilla 2–8-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota, rokottamattomiin tutkittaviin verrattuna.

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. 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

1. 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 3, immunogeenisuus).

2. 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 Vietnamiassa) ja CYD15 Latinalaisessa Amerikassa (Brasiliassa, Kolumbiassa, Hondurasissa, Meksikossa, Puerto Ricossa).

Dengueta koskevien tutkimusten kontrolliryhmä määriteltiin tutkittaviksi, jotka saivat vähintään yhden injektioon lumevalmistetta tai vertailurokotetta.

Vaiheen IIB tutkimuksessa yhteensä 4 002 iältään 4–11-vuotiaasta tutkittavaa satunnaistettiin saamaan Dengvaxia- tai vertailuvalmistetta riippumatta siitä, oliko heillä ollut aiemmin denguevirusinfektio. Tehoa 9–11-vuotiailla tutkittavilla arvioitiin 1 554 tutkittavalla (1 032 tutkittavalla rokoteriivissä ja 522 tutkittavalla kontrolliryhmässä).

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. Tehoa 9-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla arvioitiin 17 230 tutkittavalla, jotka olivat saaneet Dengvaxia-rokotteen (3 316 tutkittavaa CYD14-tutkimuksessa ja 13 914 tutkittavaa CYD15-tutkimuksessa), ja 8 596 tutkittavalla, jotka olivat saaneet lumevalmistetta (1 656 tutkittavaa CYD14-tutkimuksessa ja 6 940 tutkittavaa CYD15-tutkimuksessa).

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 niin kauan, että kunkin tutkittavan seuranta oli kestänyt vähintään 13 kuukautta kolmannen injektioon antamisen jälkeen. Siten tähän vaiheeseen sisältyy ensisijaisen päätemuuttujan tarkkailujakso, joka alkaa 28 päivän kuluttua kolmannen injektioon antamisesta ja jatkuu aktiivisen vaiheen päättymiseen asti.

Ensisijainen päätemuuttuja oli oireisten, virologisesti varmennettujen denguetapausten (VCD) ilmaantuminen 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektioon antamisesta, kontrolliryhmään verrattuna.

Rokotteen tehon eksploratiivinen analyysi denguen serologisen statuksen mukaan tehtiin immunogeenisuusalaryhmässä, jossa oli 2 000 tutkittavaa CYD14-tutkimuksesta, 2 000 tutkittavaa CYD15-tutkimuksesta ja 300 tutkittavaa CYD23-tutkimuksesta. Tähän alaryhmään kuuluneista 2 930 9–16-vuotiaasta lähtötilanteessa dengueseropositiivisesta tutkittavasta (noin 80 %) 1 974 sai rokotteen (901 CYD14-tutkimuksessa ja 1 073 CYD15-tutkimuksessa) ja 956 sai lumevalmistetta (444 CYD14-tutkimuksessa ja 512 CYD15-tutkimuksessa) (ks. myös alakohta 3). Denguen serostatus mitattiin lähtötilanteessa (ennen ensimmäisen injektioon antoa) PRNT₅₀-menetelmällä (Plaque Reduction Neutralization Test).

2.1 Kliininen teho endeemisillä alueilla asuvilla 9–16-vuotiailla, mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa

Tutkimusten CYD14, CYD15 ja CYD23 rokotteen tehoa koskevat, ensisijaisen päätemuuttujan mukaiset tulokset (oireiset VCD-tapaukset 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektioon antamisesta) 9–16-vuotiailla tutkittavilla (mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa) on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Rokotteen teho (VE, vaccine efficacy) oireisia VCD-tapauksia vastaan, jonka aiheuttajana oli mikä tahansa viruksen neljästä serotyypistä, 9–16-vuotiailla tutkittavilla, joilla oli mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektion 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
Tapaukset/ henkilövuodet	34/3199	55/1585	185/ 12458	236/6157	6/1033	10/514	219/15657	291/7742	225/16690	301/8256
VE % (95%CI)	69.4 (52.2; 80.6)		61.3 (52.8; 68.2)		70.1 (9.3; 91.1)		62.8 (55.7; 68.8)		63.0 (56.1; 68.9)	

N: 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 9–16-vuotiailla tutkittavilla viruksen minkä tahansa neljän serotyypin aiheuttamaa, oireista VCD-infektiota vastaan osoitettiin kaikissa kolmessa tutkimuksessa: CYD14, CYD15 ja CYD23 (ks. taulukko 3).

CYD14-, CYD15- ja CYD23-tutkimuksissa arvioitiin toissijaisina päätemuuttujina rokotteen tehoa oireisia VCD-infektioita, vaikea-asteisia VCD-tapauksia ja sairaalassa hoidettuja VCD-tapauksia vastaan 25 kuukauden aikana ensimmäisen injektion antamisesta. Nämä tulokset 9–16-vuotiailla tutkittavilla lähtötilanteen serologisesta statuksesta riippumatta on esitetty Taulukko 4.

Vaikeiden VCD-tapausten kohdalla tarkasteltiin kahdentyyppisiä päätemuuttujia: kliinisesti vaikea-asteisia VCD-tapauksia ja VCD-tapauksia, jotka täyttivät WHO:n vuonna 1997 dengueverenvuotokuumeelle (Dengue Hemorrhagic Fever, DHF) asettamat kriteerit.

Rokotteen teho osoitettiin näille päätemuuttujille CYD14- ja CYD15-tutkimuksissa (ks. Taulukko 4).

Rokotteen teho oireista VCD-infektiota vastaan oli serotyyppien 1 ja 2 suhteen kohtalainen ja serotyyppien 3 ja 4 suhteen parempi (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Rokotteen teho (VE) oireisia, sairaalassa hoidettuja tai vaikea-asteisia virologisesti varmennettuja denguetapauksia (VCD) vastaan 9–16-vuotiailla tutkittavilla 25 kuukauden

aikana ensimmäisen injektion antamisen jälkeen (mikä tahansa serologinen status lähtötilanteessa)

	CYD14 VE % (95 % CI) N = 4 972	CYD15 VE % (95 % CI) N = 20 854	Yhdistetyt tulokset CYD14+CYD15 VE % (95 % CI) N = 25 826	CYD23 VE % (95 % CI)* N = 1 554	Yhdistetyt tulokset* CYD14+CYD15+CYD23 VE % (95 % CI) N = 27 380
Oireinen VCD					
Mikä tahansa serotyyppi	67,8 (57,7, 75,6)	64,7 (58,7, 69,8)	65,6 (60,7, 69,9)	43,3 (-18,9, 72,7)	64,9 (60,0, 69,2)
Serotyyppi 1	65,7 (46,6, 78,2)	54,8 (40,2, 65,9)	58,4 (47,7, 66,9)	78,4 (5,4, 96,4)	59,2 (48,9, 67,4)
Serotyyppi 2	36,8 (-10,1, 63,3)	50,2 (31,8, 63,6)	47,1 (31,3, 59,2)	5,9 (-178,6, 65,1)	44,6 (28,9, 56,9)
Serotyyppi 3	69,5 (31,9, 87,0)	74,2 (63,9, 81,7)	73,6 (64,4, 80,4)	-1,2 (-5 870,2, 94,7)	73,0 (63,7, 79,9)
Serotyyppi 4	87,9 (75,5, 94,6)	80,9 (70,9, 87,7)	83,2 (76,2, 88,2)	100,0 (-1 873,3, 100,0)	83,3 (76,4, 88,2)
Sairaalassa hoidettu VCD†	81,6 (60,7, 92,0)	80,3 (64,7, 89,5)	80,8 (70,1, 87,7)	72,5 (19,0, 91,7)	79,7 (69,6, 86,5)
Kliinisesti vaikeasteiset VCD-tapaukset†	90,9 (58,4, 99,0)	95,5 (68,8, 99,9)	93,2 (77,3, 98,0)	49,4 (-3 870,3, 99,4)	91,3 (74,9, 97,0)
Minkä tahansa WHO:n kriteerin mukainen dengue-verenvuotokuume (DHF)	90,9 (58,4, 99,0)	95,0 (64,9, 99,9)	92,9 (76,1, 97,9)	100,0 (-1 871,5, 100,0)	93,2 (77,3, 98,0)

N: tutkimukseen osallistuneiden määrä

CI = luottamusväli (confidence interval).

VE on laskettu käyttäen ilmaantumistiheyttä (density incidence; tapauksien lukumäärä sataa henkilöriskivuotta kohden)

*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 teho sairaalahoitoa vaativaa ja vaikeaa virologisesti varmistettua denguekuumetta vastaan ei ollut tutkimuksen ensisijainen tavoite eikä tilastollisen merkitsevyyden raja-arvoja ollut määriteltä ennalta.

2.2 Kliininen teho endeemisillä alueilla asuvilla, lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla 9–16-vuotiailla

Rokotteen tehoa koskevat eksploratiivisen analyysin tulokset oireisista VCD-tapauksista 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektion antamisesta 9–16-vuotiailla, lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla tutkittavilla on esitetty taulukossa 5 tutkimusten CYD14, CYD15 ja CYD23 immunogeenisuuden tarkasteluun käytetyille alaryhmälle.

Taulukko 5: Rokotteen teho (VE) oireisia VCD-tapauksia, jonka aiheuttajina oli mikä tahansa viruksen neljästä serotyypistä, vastaan 9–16-vuotiailla (lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla)

tutkittavilla 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektion 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
Tapaukset/ henkilövuodet	4/471	9/241	7/1002	17/472	0/55	0/19	11/1473	26/713	11/1528	26/732
VE % (95 % CI)	77,2 (18,3; 94,9)		80,6 (50,7; 93,2)		Ei laskettu		79,4 (58,4; 89,8)		79,4 (58,4; 89,8)	

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.

Rokotteen teho oireista VCD-infektiota vastaan 25 kuukauden aikana ensimmäisen injektion antamisesta on 9–16-vuotiailla, lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla tutkittavilla ja tutkimusten CYD14, CYD15 ja CYD23 immunogeenisuuden tarkasteluun käytetyn alaryhmän yhdistettyjen tulosten perusteella arviolta 81,9 % (95 %:n luottamusväli: 67,2, 90,0).

9–16-vuotiailla, lähtötilanteessa dengueseropositiivisilla tutkittavilla (alaryhmä, jossa tarkasteltiin immunogeenisuutta) raportoitiin 25 kuukauden aikana ensimmäisen injektion antamisesta yksi kliinisesti vaikea-asteinen VCD-tapaus ja yksi WHO:n dengueverenvuotokuumeelle asettamien kriteerien mukainen VCD-tapaus kontrolliryhmässä kummassakin yksittäisessä tutkimuksessa (CYD14 ja CYD15) eikä yhtään tapausta rokoteriimissä. CYD14-tutkimuksessa raportoitiin neljä sairaalahoitoa vaatinutta VCD-tapausta ja CYD15-tutkimuksessa 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. Eksploratiivisella analyysillä (yhdistetyt tulokset tutkimuksista CYD14, CYD15 ja CYD23) saatu rokotteen ekstrapoloitu teho (1 - riskitiheyssuhde) 25 kuukauden aikana ensimmäisen injektion antamisesta on arviolta 89,2 % (95 %:n luottamusväli: 78,5, 94,6) sairaalahoitoa vaativalle VCD-infektiolle ja 95,3 % (95 %:n luottamusväli: 68,9, 99,3) vaikea-asteiselle VCD-infektiolle.

2.3 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 kohdasta 3.2).

2.4 Tehoa koskeneiden tutkimusten muut pediatriiset tiedot 2–8-vuotiailla, toisin sanoen käyttöaiheessa määritellyn iän ulkopuolella

Tehoa 2–8-vuotiailla tutkittavilla arvioitiin 2 443 tutkittavalla (1 634 tutkittavalla rokoteriimissä ja 809 tutkittavalla kontrolliryhmässä) vaiheen IIb tutkimuksessa ja 5 300 tutkittavalla (3 532 tutkittavalla rokoteriimissä ja 1 768 tutkittavalla kontrolliryhmässä) keskeisessä vaiheen III tutkimuksessa (CYD14). Rokotteen teho minkä tahansa neljän serotyypin aiheuttamia oireisia VCD-infektioita vastaan 12 kuukauden jakson aikana, joka alkoi 28 päivän kuluttua kolmannen injektion antamisesta, oli 40,5 % (95 %:n luottamusväli: 22,7, 54,2) (yhdistetyt tulokset tutkimuksista CYD14 ja CYD 23). Rokotteen teho minkä tahansa serotyypin aiheuttamaa oireista, vaikea-asteista ja

sairaalahoitoa vaatinutta VCD-infektiota vastaan 25 kuukauden aikana ensimmäisen injektion antamisesta (yhdistetyt tulokset tutkimuksista CYD14 ja CYD23) oli oireisen VCD-infektion kohdalla 42,2 % (95 %:n luottamusväli: 30,6, 51,8), vaikea-asteisen VCD-infektion kohdalla 45,1 % (95 %:n luottamusväli: 29,3, 76,7) ja sairaalahoitoa vaatineen VCD-infektion kohdalla 47,6 % (95 %:n luottamusväli: 23,7, 64,0).

2.5 Rokotteen antama pitkäaikainen suoja

Kuuden vuoden aikana ensimmäisen injektion antamisesta rokotteen ekstrapoloitu teho (1 - riskitiheyssuhde)*100 (saatiin eksploratiivisella analyysillä) aiemmin denguevirusinfektion sairastaneilla 9-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla oli arviolta 80 (95 %:n luottamusväli: 69, 87) sairaalahoitoa vaatineelle VCD-infektiolle ja 84 (95 %:n luottamusväli: 61, 94) vaikea-asteiselle VCD-infektiolle.

3. Immunogeenisuus

Kliinisen kehityksen aikana immunogeenisuustiedot kerättiin yhteensä noin 5 700 tutkittavalta, jotka olivat iältään 9 kuukautta–60-vuotiaita ja jotka saivat vähintään yhden rokoteinjektion.

Näistä 5 700 tutkittavasta yhteensä 3 104 tutkittavaa oli endeemisillä alueilla asuvia, iältään 9–45-vuotiaita, jotka saivat vähintään yhden Dengvaxia-injektion. Suurin osa tutkittavista oli iältään 9–17-vuotiaita (n = 2 810).

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).

Kolmannen injektion jälkeen mitattujen GMT-arvojen ja taudin ilmenemisen todennäköisyyden välinen yhteys on osoitettu tehoa käsittelevissä tutkimuksissa.

Suurempiin tittereihin kolmannen injektion jälkeen liittyy pienentynyt denguekuumeen riski ja suurempi rokotteen teho, vaikka immunologista rokotteen antaman suojan korrelaattia ei olekaan määritetty.

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

- Dengueseropositiivisuus, jos PRNT₅₀-titteri oli ≥ 10 [1/diluutio] (herkkyysrajan alin arvo, LLOQ) vähintään yhtä serotyyppiä vastaan.
- Dengueseronegatiivisuus, jos PRNT₅₀-titteri mitä tahansa neljästä serotyypistä vastaan alitti herkkyysrajan alimman arvon.

3.1. Immunogeenisuus endeemisillä alueilla asuvilla 9–17-vuotiailla

CYD14- ja CYD15-tutkimuksissa kolmannen rokoteannoksen jälkeen 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.

3.2. 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).

Kolmannen injektion jälkeen 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.

3.3. Vasta-aineiden pysyvyys pitkällä aikavälillä

Kaikkien neljän serotyypin GMT-arvojen havaittiin laskeneen vuoden kuluttua kolmannelta injektiosta. Tämän jälkeen GMT-arvot vakiintuvat seuraavien 2–4 vuoden ajaksi ja pysyvät ennen rokottamista mitattuja GMT-arvoja suurempina. GMT-pitoisuudet riippuvat henkilön iästä ja denguen serologisesta statuksesta lähtötilanteesta.

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 fenyyylalaniini

Ei-välttämättömät aminohapot

Arginiinihydrokloridi

Sakkarooosi

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 pakkauskoost

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

Pakkaus sisältää 5 annosta.

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 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 laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä 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.

Myyntiluvan haltijan 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 varoituseireista.

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 log₁₀ CCID₅₀ 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.

Lisätietoa denguesta ja rokottamisesta

QR-koodi lisättävä + <http://qr.sanofi.com/dengvaxia>

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 log₁₀ CCID₅₀ 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.

Lisätietoa denguesta ja rokottamisesta
QR-koodi lisättävä + <http://qr.sanofi.com/dengvaxia>

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, esitäytetty 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 endeemisillä alueilla asuville aikuisille, nuorille ja lapsille (9–45-vuotiaille), joilla on ollut aiemmin denguevirusinfektio (ks. myös kohdat 2. ja 3.). Endeemisellä alueella tarkoitetaan aluetta, jonka paikallisella väestöllä tautia esiintyy jatkuvasti ja joilla on puhjennut epidemioita.

Dengvaxia-rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

Miten rokote toimii

Dengvaxia stimuloi elimistön luonnollista puolustusta (immuunijärjestelmää) tuottamaan vasta-aineita, jotka antavat suojaa denguekuumetta aiheuttavien viruksia 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 ilmaantumista. Dengue ei tartu suoraan ihmisestä toiseen.

Denguekuumeen oireita voivat olla kuume, päänsärky, silmien takainen särky, lihas- ja nivelkivut, 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 elinhäiriö.

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 verikokeella.

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.
- olet tai lapsesi on joskus pyörtnyt injektio-antamisen yhteydessä. Neulalla annetun pistoksen jälkeen ja jopa ennen pistoksen antamista rokotettava saattaa pyörtyä ja joskus kaatua (tämä koskee yleensä nuoria ihmisiä).
- jos sinulla on ilmennyt lateksin aiheuttama allerginen reaktio. Esitetyt ruiskun kärkisuojuus sisältää luonnonkumia (lateksia), joka saattaa aiheuttaa allergisen reaktion.

Matkailijat

Rokottamista ei suositella, jos asut alueella, jolla denguetartuntoja ei ilmene säännöllisesti, ja suunnittelet matkaa alueelle, jolla denguetartuntoja ilmenee säännöllisesti.

Epidemiat

Dengvaxia-rokotetta ei pidä käyttää dengue-epidemian (tautitapausten äkillisen ilmaantumisen) yhteydessä ei-endeemisillä alueilla.

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 kehittyi 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 9-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet 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.

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

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.

Aiemmin sairastettu denguekuume on varmistettava joko sairaushistoriasta löytyvällä tiedolla laboratoriotutkimuksilla vahvistetusta tartunnasta tai verikokeella noudattaen virallisia suosituksia.

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 kymmenestä tuhannesta).

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 kipu
- kuume.

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

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

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

- nenä- tai nielutulehdukset (ylähengitystieinfektiot)
- huimaus
- kurkkukipu (suunielun kipu)
- yskä
- pahoinvointi
- ihottuma (äkilliset iho-oireet)
- niskakipu
- pistoskohdan ihon kovettuminen (pistoskohdan kovettuma).

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

- allergiset reaktiot.

Muut haittavaikutukset aikuisilla:

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

- nenän tai nielun kipu tai turvotus (nasofaryngiitti)
- turvonneet imusolmukkeet (lymfadenopatia)
- suun kuivuminen
- äkillinen koko keholle ilmaantuva ihoreaktio (yleistynyt ihottuma)
- nivelkipu (artralgia)
- pistoskohdan lämmöntunne
- vilunväristykset
- väsymys.

Muita lapsilla ja nuorilla (9–17-vuotiailla) ilmenneitä haittavaikutuksia:

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

- kutiava ihottuma (urtikaria).

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

- vetinen nuha (rinorrea).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. 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 log₁₀ CCID₅₀* kutakin kimeerisen keltakuume-dengueviruksen serotyyppejä (1, 2, 3 ja 4) (elävä, heikennetty).
* CCID₅₀: annos, joka infektoi 50 % soluviljelmästä.
** Tuotettu Vero-soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Tämä valmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja (GMO).
- Muut aineet ovat: välttämättömät aminohapot fenyylialaniini 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 injektiopullossa 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:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Sanofi – Aventis Lietuva, UAB Tel.: +370 5 2755224
България Sanofi Bulgaria EOOD Тел.: +359 2 970 53 00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel.: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.p.A.Tel: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland sanofi-aventis Netherlands B.V. Tel.: +31 20 245 4000
Eesti Sanofi-Aventis Estonia OÜ Tel.: +372 627 3488	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-aventis AEBE Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 05 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 4346 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska sanofi-aventis Croatia d.o.o Tel.: +385 1 6003 400	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija sanofi-aventis d.o.o. Tel.: +386 1 560 48 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o. divízia vakcín Sanofi Pasteur Tel.: +421 2 33 100 100
Italia Sanofi S.p.A. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel.: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος sanofi-aventis Cyprus Ltd. Τηλ.: +357 – 22 871600	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Sanofi Aventis Latvia SIA Vakcīnu nodaļa Tel.: +371 67332451	United Kingdom Sanofi Tel: +44 845 372 7101

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Lisätietoa denguesta ja rokottamisesta saat skannaamalla ulkopakkauksesta löytyvän QR-koodin älypuhelimella. Samat tiedot ovat myös saatavilla osoitteesta: <http://qr.sanofi.com/dengvaxia>



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 rokotteiden 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 rokotteiden antamisen jälkeen tai jopa ennen rokottamista. Kaatumisen aiheuttamien vammojen ehkäisyyn ja pyörtymisreaktioiden hoitoon on varauduttava.

Kerta-annospakkauksessa olevan rokotteiden käyttökuntoon saattaminen ja käsittely

Dengvaxia täytyy saattaa käyttökuntoon ennen rokotteiden antoa.

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

1. Kiinnitä steriili neula esitäytettyyn ruiskuun liuotimen siirtämistä varten.
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 rokotteiden 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 injektioiden antamista varten.

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

Dengvaxia täytyy käyttää välittömästi valmisteiden 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 endeemisillä alueilla asuville aikuisille, nuorille ja lapsille (9–45-vuotiaille), joilla on ollut aiemmin denguevirusinfektio (ks. myös kohdat 2. ja 3.). Endeemisellä alueella tarkoitetaan aluetta, jonka paikallisella väestöllä tautia esiintyy jatkuvasti ja joilla on puhjennut epidemioita.

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 ilmaantuttua. Dengue ei tartu suoraan ihmisestä toiseen.

Denguekuumeen oireita voivat olla kuume, päänsärky, silmien takainen särky, lihas- ja nivelkivut, 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 elinhäiriö.

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 verikokeella.

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.
- olet tai lapsesi on joskus pyörtnyt injektio-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 asut alueella, jolla denguetartuntoja ei ilmene säännöllisesti, ja suunnittelet matkaa alueelle, jolla denguetartuntoja ilmenee säännöllisesti.

Epidemiat

Dengvaxia-rokotetta ei pidä käyttää dengue-epidemian (tauditapausten äkillisen ilmaantumisen) yhteydessä ei-endeemisillä alueilla.

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 kehittyi 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 9-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet 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.

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 fenyyliketoniauria (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

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.

Aiemmin sairastettu denguekuume on varmistettava joko sairaushistoriasta löytyvällä tiedolla laboratoriotutkimuksilla vahvistetusta tartunnasta tai verikokeella noudattaen virallisia suosituksia.

Tämä selosteen lopussa on terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettujen ohjeiden käyttöön 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 kymmenestä tuhannesta).

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 kipu
- kuume.

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

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

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

- nenä- tai nielutulehdukset (ylähengitystieinfektiot)
- huimaus
- kurkkukipu (suunielun kipu)
- yskä
- pahoinvointi
- ihottuma (äkilliset iho-oireet)
- niskakipu
- pistoskohdan ihon kovettuminen (pistoskohdan kovettuma).

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

- allergiset reaktiot.

Muut haittavaikutukset aikuisilla:

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

- nenän tai nielun kipu tai turvotus (nasofaryngiitti)
- turvonneet imusolmukkeet (lymfadenopatia)
- suun kuivuminen
- äkillinen koko keholle ilmaantuva ihoreaktio (yleistynyt ihottuma)
- nivelkipu (artralgia)
- pistoskohdan lämmöntunne
- vilunväristykset
- väsymys.

Muita lapsilla ja nuorilla (9–17-vuotiailla) ilmenneitä haittavaikutuksia:

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

- kutiava ihottuma (urtikaria).

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

- vetinen nuha (rinorrea).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. 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 log₁₀ CCID₅₀* kutakin kimeerisen keltakuume-dengueviruksen serotyyppejä (1, 2, 3 ja 4) (elävä, heikennetty).
* CCID₅₀: annos, joka infektoi 50 % soluviljelmästä.
** Tuotettu Vero-soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Tämä valmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja (GMO).
- Muut aineet ovat: välttämättömät aminohapot fenyylialaniini 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:

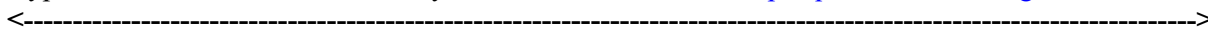
België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Sanofi – Aventis Lietuva, UAB Tel.: +370 5 2755224
България Sanofi Bulgaria EOOD Тел.: +359 2 970 53 00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel.: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.p.A.Tel: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland sanofi-aventis Netherlands B.V. Tel.: +31 20 245 4000
Eesti Sanofi-Aventis Estonia OÜ Tel.: +372 627 3488	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-aventis AEBE Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 05 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 4346 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska sanofi-aventis Croatia d.o.o Tel.: +385 1 6003 400	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija sanofi-aventis d.o.o. Tel.: +386 1 560 48 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o. divízia vakcín Sanofi Pasteur Tel.: +421 2 33 100 100
Italia Sanofi S.p.A. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel.: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος sanofi-aventis Cyprus Ltd. Τηλ.: +357 – 22 871600	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Sanofi Aventis Latvia SIA Vakcīnu nodaļa Tel.: +371 67332451	United Kingdom Sanofi Tel: +44 845 372 7101

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Lisätietoa denguesta ja rokottamisesta saat skannaamalla ulkopakkauksesta löytyvän QR-koodin älypuhelimella. Samat tiedot ovat myös saatavilla osoitteesta: <http://qr.sanofi.com/dengvaxia>



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 rokotteiden antamisen 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 rokotteiden antamisen jälkeen tai jopa ennen rokottamista. Kaatumisen aiheuttamien vammojen ehkäisyyn ja pyörtymisreaktioiden hoitoon on varauduttava.

Moniannospakkaukseen pakatun rokotteiden käyttökuntoon saattaminen ja käsittely

Dengvaxia täytyy saattaa käyttökuntoon ennen rokotteiden 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 liuennut.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen rokotteiden 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 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 rokotteiden 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.