

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1 LEGEMIDLETS NAVN

Dengvaxia, pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
tetraivalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket)

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Etter rekonstituering inneholder én dose (0,5 ml):

Kimært gulfeber-denguevirus serotype 1 (levende, svekket)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dose**
Kimært gulfeber-denguevirus serotype 2 (levende, svekket)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dose**
Kimært gulfeber-denguevirus serotype 3 (levende, svekket)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dose**
Kimært gulfeber-denguevirus serotype 4 (levende, svekket)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dose**

*Produsert i Vero-celler ved rekombinant DNA-teknologi. Dette produktet inneholder genmodifiserte organismer (GMOer).

**CCID₅₀: 50 % infeksjons dose i cellekultur.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: (se pkt. 4.4)

Fenylalanin	41 mikrogram
Sorbitol	9,38 milligram

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

Før rekonstituering er vaksinen et hvitt, homogent, frysetørket pulver med mulig nedsunken bunn (mulig ringformet kake).

Oppløsningsvæsken er en klar og fargeløs oppløsning.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dengvaxia er indisert for forebygging av denguefeber forårsaket av denguevirus av serotype 1, 2, 3 og 4 hos personer i alderen 6 til 45 år som har hatt testbekreftet denguefeberinfeksjon tidligere (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Bruken av Dengvaxia skal baseres på offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Barn og voksne i alderen 6 til 45 år

Vaksinasjonsregimet består av 3 injeksjoner med én rekonstituert dose (0,5 ml) administrert med 6-måneders intervaller.

Boosterdose

Den eventuelle verdien av og det beste tidspunktet for boosterdose(r) har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data på det nåværende tidspunkt er inkludert i pkt. 5.1.

Pediatrik populasjon under 6 år

Dengvaxia skal ikke brukes hos barn som er under 6 år (se pkt. 4.4 og 4.8). Sikkerhet og effekt hos barn under 6 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.8 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Dengvaxia skal bare gis til personer med tidligere denguefeberinfeksjon. Tidligere denguefeberinfeksjon må være bekreftet med en test, enten dokumentert i anamnesen eller utført før vaksinasjon (se pkt. 4.4).

Immunisering skal utføres ved subkutan injeksjon (s.c.), fortrinnsvis på overarmen i deltoidregionen.

Skal ikke administreres intravaskulært.

For instruksjoner om rekonstituering av Dengvaxia før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller etter tidligere administrering av Dengvaxia eller en vaksine som inneholder de samme komponentene.
- Personer med medfødt eller ervervet cellemediert immunsvikt, inkludert immunsuppressive behandlinger slik som kjemoterapi eller høye doser systemiske kortikosteroider (f.eks. 20 mg eller 2 mg/kg prednison i 2 uker eller mer) i løpet av de siste 4 ukene før vaksinasjon.
- Personer med symptomatisk hiv-infeksjon eller asymptomatisk hiv-infeksjon ledsaget av tegn på sviktende immunfunksjon.
- Gravide kvinner (se pkt. 4.6).
- Ammende kvinner (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet

Hensiktsmessig medisinsk behandling og overvåking må alltid være lett tilgjengelig i tilfelle anafylaktisk reaksjon etter administrering av vaksinen.

Hetten over spissen til den ferdigfylte sprøyten inneholder et lateksderivat av naturgummi som kan forårsake allergiske reaksjoner hos sensitive personer.

Interkurrent sykdom

Administrering av Dengvaxia skal utsettes hos personer som lider av moderat til alvorlig febril eller akutt sykdom.

Synkope

Synkope (besvimelse) kan oppstå etter, og til og med før, enhver vaksinasjon som en psykogen respons på nålesticket. Prosedyrer bør være på plass for å forhindre fallskader og for å håndtere besvimmelserreaksjoner.

Screening for tidligere denguefeberinfeksjon før vaksinasjon

Personer som ikke har hatt denguevirusinfeksjon tidligere skal ikke vaksineres. Dette skyldes at økt risiko for sykehusinnleggelse på grunn av denguefeber og klinisk alvorlig denguefeber har blitt observert ved langtidsoppfølging i pivotale kliniske studier hos vaksinerte personer som ikke har hatt infeksjon tidligere (se pkt. 4.8).

Dersom det ikke finnes dokumentasjon på tidligere infeksjon med denguevirus, må tidligere infeksjon bekreftes ved en test før vaksinasjon (se pkt. 4.2). For å unngå vaksinasjon av falske positive, skal bare testmetoder med tilstrekkelig ytelse med hensyn til spesifisitet og kryssreaktivitet basert på lokal sykdomsepidemiologi benyttes i overensstemmelse med offisielle anbefalinger.

I ikke-endemiske områder eller ved lav smitteoverføring bør bruken av vaksinen begrenses til personer som har høy sannsynlighet for fremtidig eksponering for denguefeber.

Jo lavere andelen av ekte seropositive personer er, jo høyere er risikoen for falske positive resultater ved enhver test for bestemmelse av denguefeber serostatus. Derfor bør testing før vaksinasjon og vaksinasjon begrenses til personer med høy sannsynlighet for tidligere denguefeberinfeksjon (f. eks. personer som tidligere har bodd eller jevnlig har oppholdt seg i endemiske områder). Formålet er å minimalisere risikoen for en falsk positiv test.

Spesielle pasientgrupper

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon i minst én måned etter hver dose (se pkt. 4.6).

Reisende

Det finnes ikke kliniske data som støtter vaksinasjon av personer som bor i ikke-endemiske områder med lav sannsynlighet for tidligere denguefeberinfeksjon og som bare reiser til endemiske områder nå og da. Vaksinasjon av disse er derfor ikke anbefalt.

Beskyttelse

Det er ikke sikkert at en beskyttende immunrespons med Dengvaxia utløses hos alle vaksinerte personer. Det anbefales å fortsette med personlige beskyttelsestiltak mot myggstikk etter vaksinasjon.

Dengvaxia inneholder fenylalanin, natrium og sorbitol

Dengvaxia inneholder 41 mikrogram fenylalanin i hver dose på 0,5 ml. Fenylalanin kan være skadelig for personer med fenylketonuri (PKU), som er en sjelden genetisk sykdom der fenylalanin hoper seg opp fordi kroppen ikke kan fjerne det.

Dengvaxia inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,5 ml dose, og er så godt som natriumfritt.

Dengvaxia inneholder 9,38 milligram sorbitol i hver dose på 0,5 ml.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hos pasienter som behandles med immunglobuliner eller blodprodukter som inneholder immunglobuliner slik som blod eller plasma, anbefales det å vente minst 6 uker, og helst 3 måneder, etter avsluttet behandling før administrering av Dengvaxia. Dette er for å unngå nøytralisering av de svekkede virusene i vaksinen.

Dengvaxia skal ikke administreres til personer som har fått immunsuppressive behandlinger som kjemoterapi eller høye doser systemiske kortikosteroider i de siste 4 ukene før vaksinasjon (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk med andre vaksiner

Dengvaxia har blitt undersøkt i én klinisk studie med samtidig administrasjon av Tdap (tetanustoksoid, redusert dose difteritoksoid og acellulær pertussisvaksine, adsorbert) (629 denguefeber seropositive personer ved baseline i alderen 9 til 60 år). Non-inferioritet av humoral immunrespons mot alle Tdap-antigenene som ble utløst av Tdap booster-dosen samtidig administrert med første dose Dengvaxia ble vist ved måling 28 dager etter Tdap booster-dosen hos denguefeber seropositive personer. Første dose Dengvaxia induserte en lignende immunrespons (geometrisk gjennomsnittstiter [GMT] og seropositivitetssrater) mot alle de 4 dengueserotypene hos denguefeber seropositive personer både i gruppene med samtidig og sekvensiell administrering.

Dengvaxia har blitt undersøkt i to kliniske studier med bivalent og kvadrivalent HPV-vaksine (rekombinant human papillomavirusvaksine) (305 denguefeber seropositive personer ved baseline i alderen 9 til 14 år og 197 denguefeber seropositive personer ved baseline i alderen 9 til 13 år). Non-inferioritet av humoral immunrespons mot bivalent og kvadrivalent HPV-vaksine / Dengvaxia 28 dager etter siste injeksjon kunne ikke vurderes fordi antall evaluerbare personer var begrenset. Immunogenisitetssanalysene i gruppene med samtidig administrasjon og sekvensiell administrasjon var kun deskriptive.

Bivalent HPV-vaksine viste lignende GMTer i både gruppene med samtidig og sekvensiell administrering, og GMT-rate mellom gruppene (samtidig/ sekvensiell administrering) var nær 1 for både HPV-16 og HPV-18. GMT-rate mellom gruppene (samtidig/ sekvensiell administrering) var nær 1 for alle de 4 denguefeber serotypene.

For kvadrivalent HPV var GMT-ratene mellom gruppene (samtidig/ sekvensiell administrering) nær 1 for HPV-6 og ca. 0,80 for HPV-11, HPV-16 og HPV-18. GMT-ratene mellom gruppene (samtidig/ sekvensiell administrering) var nær 1 for serotype 1 og 4, og nær 0,80 for serotype 2 og 3.

Den kliniske relevansen av disse observasjonene er ukjent.

Det var ingen evidens for økt reaktogenitetsrate eller endring i sikkerhetsprofilen til vaksinene når Tdap eller HPV-vaksiner ble administrert samtidig med Dengvaxia i noen av studiene.

Hvis Dengvaxia skal gis samtidig med en annen injiserbar vaksine, skal vaksinene alltid administreres på forskjellige injeksjonssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Det er begrensede data på bruk av Dengvaxia hos gravide kvinner. Dataene er ikke tilstrekkelige for å kunne konkludere med at Dengvaxia ikke har potensiell påvirkning på graviditet, embryoføtal

utvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Dengvaxia er en levende svekket vaksine, og derfor er Dengvaxia kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon i minst én måned etter hver dose.

Amming

Dyrestudier indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til amming.

Det er svært begrenset kunnskap om utskillelse av denguevirus i morsmelk.

Tatt i betraktning at Dengvaxia er en levende svekket vaksine, samt at det er svært begrenset erfaring med bruk av Dengvaxia hos ammende kvinner etter markedsføring, er vaksinen kontraindisert under amming (se pkt. 4.3)

Fertilitet

Ingen spesifikke fertilitetsstudier har blitt utført.

Dyrestudier indikerte ingen skadelig påvirkning på fertilitet hos kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dengvaxia har liten eller ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos personer i alderen 6 til 45 år, uansett serologisk status for denguefeber før vaksinasjon, var hodepine (51 %), smerter på injeksjonsstedet (49 %), sykdomsfølelse (41 %), myalgi (41 %), asteni (32 %) og feber (14 %).

Bivirkninger oppstod innen 3 dager etter vaksinasjon, unntatt feber som oppstår innen 14 dager etter injeksjon. Bivirkningene var vanligvis av mild til moderat alvorlighetsgrad og av kort varighet (0 til 3 dager).

Systemiske bivirkninger inntraff mindre hyppig etter andre og tredje injeksjon med Dengvaxia sammenlignet med den første injeksjonen.

Allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, har blitt rapportert svært sjeldent.

Samlet sett ble de samme bivirkningene observert hos denguefeber seropositive personer, men mindre hyppig.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er listet opp i henhold til følgende frekvenskategorier:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

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

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne: ($< 1/10\ 000$)

Innsamlede bivirkninger i løpet av 28 dager etter enhver injeksjon i kliniske studier hos personer i alderen 6 til 45 år fra en reaktogenitetsundergruppe på 1492 voksne og 4434 barn, samt bivirkninger observert ved kommersiell bruk er oppsummert i **tabell 1** for barn i alderen 6 til 17 år og i **tabell 2** for voksne i alderen 18 til 45 år.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i kliniske studier og ved kommersiell bruk hos barn (i alderen 6 til 17 år)

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Øvre luftveisinfeksjon
	Sjeldne	Nasofaryngitt
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Allergiske inkludert anafylaktiske reaksjoner*
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Sjeldne	Svimmelhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Rhinoré Hoste Orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Oppkast
	Sjeldne	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer		
	Sjeldne	Utslett Urticaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi
	Sjeldne	Nakkesmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Sykdomsfølelse Asteni Feber Reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter, erytem)
	Vanlige	Hevelse på injeksjonsstedet
	Mindre vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (pruritus, indurasjon, blødning, hematom)
	Sjeldne	Kuldeskjelvinger

* Bivirkninger fra spontanrapportering.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert i kliniske studier og ved kommersiell bruk hos voksne (i alderen 18 til 45 år)

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Øvre luftveisinfeksjon Nasofaryngitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Allergiske inkludert anafylaktiske reaksjoner*
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Orofaryngeal smerte Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme Oppkast Munntørrhet
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi
	Mindre vanlige	Nakkesmerter Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet Sykdomsfølelse Asteni
	Vanlige	Feber Reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem, hematom, hevelse, pruritus)
	Mindre vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (indurasjon, varme) Fatigue Kuldeskjelvinger
	Sjeldne	Blødning på injeksjonsstedet

* Bivirkninger fra spontanrapportering.

Hospitalisering og/eller klinisk alvorlig denguefeber i oppfølgende langtidsikkerhetsdata

I en undersøkende analyse av langtidsoppfølging fra første injeksjon i tre effektstudier, ble det observert en økt risiko for sykehusinnleggelse på grunn av denguefeber, inkludert klinisk alvorlig denguefeber (hovedsakelig grad 1 eller 2 dengue hemoragisk feber [WHO 1997]), hos vaksinerte personer uten tidligere denguefeberinfeksjon. Data samlet inn i pivotale kliniske studier viser at hos personer i alderen 6 til 16 år uten tidligere denguefeberinfeksjon som hadde blitt vaksinert med Dengvaxia, økte risikoen for alvorlig denguefeber i løpet av en 6-årsperiode sammenlignet med ikke-vaksinerte personer i samme aldersgruppe. Estimer fra langtidsanalysen indikerer at økt risiko hovedsakelig oppstod i løpet av det 3. året etter første injeksjon. Den økte risikoen ble ikke observert hos personer som tidligere hadde hatt infeksjon med denguevirus (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Pediatrike data hos personer i alderen 6 til 17 år

Feber og erytem på injeksjonsstedet ble observert med høyere hyppighet i den pediatriske populasjonen (svært vanlig) enn hos voksne (vanlig).

Urticaria (sjeldne) ble kun rapportert hos personer i alderen 6 til 17 år (ingen tilfeller hos voksne).

Pediatriske data for barn under 6 år, dvs. utenfor indisert aldersgruppe

Reaktogenitetsundergruppen hos personer under 6 år inkluderte 2192 personer som følger: 1287 personer under 2 år og 905 personer i alderen 2 til 5 år.

Hos personer i alderen 2 til 5 år, ble hevelse på injeksjonsstedet rapportert med større hyppighet (frekvens: svært vanlige) enn hos personer over 6 år, og andre bivirkninger ble rapportert i tillegg (frekvens: mindre vanlige): makulopapulært utslett og redusert appetitt.

Oppfølgende langtidsikkerhetsdata hos personer i alderen 2 til 5 år uten tidligere denguefeberinfeksjon viste en økt risiko for denguefeber som krevde sykehusinnleggelse, inkludert klinisk alvorlig denguefeber, hos vaksinerte personer sammenlignet med ikke-vaksinerte (se pkt. 4.4).

Hos barn under 2 år var de hyppigst rapporterte bivirkningene etter enhver injeksjon av Dengvaxia feber, irritabilitet, tap av appetitt, unormal gråting og ømhet på injeksjonsstedet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering har blitt rapportert.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BX/ennå ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Dengvaxia inneholder levende svekkede virus. Etter administrering replikerer virusene lokalt og fremkaller nøytraliserende antistoffer og cellemedierte immunresponser mot de fire serotypene av dengueviruset (se detaljert informasjon nedenfor, underavsnitt Immunogenitet).

Klinisk effekt

Klinisk effekt av Dengvaxia ble undersøkt i 3 studier: én understøttende fase IIb effektstudie (CYD23) i Thailand, og 2 pivotale storskala fase III effektstudier, CYD14 i Asia (Indonesia, Malaysia, Filippinene, Thailand, Vietnam) og CYD15 i Latin-Amerika (Brasil, Colombia, Honduras, Mexico, Puerto Rico).

I fase IIb-studien ble total 4002 barn i alderen 4 til 11 år randomisert til å få Dengvaxia eller en kontroll, uavhengig av tidligere denguefeberinfeksjon. Av disse var 3285 barn i alderen 6 til 11 år (2184 i vaksinegruppen og 1101 i kontrollgruppen).

I de to pivotale fase III-studiene (CYD14 og CYD15) ble totalt ca. 31000 barn og unge i alderen 2 til 16 år randomisert til å få enten Dengvaxia eller placebo, uavhengig av tidligere denguefeberinfeksjon.

Av disse var 19107 personer som fikk Dengvaxia (5193 i CYD14 og 13914 i CYD15) og 9538 personer som fikk placebo (2598 i CYD14 og 6940 i CYD15) i alderen 6 til 16 år.

I starten av CYD14- og CYD15-studiene varierte seroprevalensen av denguefeber i den totale befolkningen i forsøksområdene fra 52,8 %-81,1 % i CYD14 (Asia og Stillehavet) og 55,7 %-92,7 % i CYD15 (Latin-Amerika).

Effekten ble vurdert i løpet av en aktiv fase på 25 måneder der overvåkingen var designet for å maksimalisere deteksjon av alle symptomatiske virologisk bekreftede tilfeller av denguefeber (VCD) uavhengig av alvorlighetsgrad. Den aktive deteksjonen av tilfeller av symptomatisk denguefeber startet første injeksjonsdag og fortsatte til 13 måneder etter tredje injeksjon.

Som det primære endepunktet ble insidensen av symptomatiske VCD-tilfeller som oppstod hos vaksinegruppen i løpet av 12-månedersperioden fra 28 dager etter den tredje injeksjonen, sammenlignet med kontrollgruppen.

Eksplorative analyser av vaksineeffekt ut fra denguefeber serologisk status målt ved plakkreduksjonnyutraliseringstest (PRNT50) ved baseline (før første injeksjon) ble utført i immunogenitetsundergruppen med 2000 personer i hver av CYD14 og CYD15 og 300 personer i CYD23. Av de 2580 personene i alderen 6 til 16 år i denne undergruppen (ca. 80 %) som var denguefeberseropositive ved baseline, fikk 1729 personer vaksinen (656 i CYD14 og 1073 i CYD15) og 851 fikk placebo (339 i CYD14 og 512 i CYD15) (se også underavsnitt Immunogenitet).

Kliniske effektdata for personer i alderen 6 til 16 år i endemiske områder, enhver serologisk status ved baseline

Vaksineeffekt (VE)-resultatene for studiene CYD14, CYD15 og CYD23 i henhold til det primære endepunktet (tilfeller av symptomatisk VCD i løpet av 25-månedersperioden etter første dose) hos personer i alderen 6 til 16 år (enhver serologisk status ved baseline) er vist i **tabell 3**.

Tabell 3: VE mot tilfeller av symptomatisk VCD forårsaket av hvilken som helst av de 4 serotypene i løpet av 25-måneders perioden etter første dose hos personer i alderen 6 til 16 år (enhver serologisk status ved baseline).

	CYD14		CYD15		CYD23		Samlet CYD14+CYD15		Samlet * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaksine- gruppen	Kontroll- gruppen	Vaksine- gruppen	Kontroll- gruppen	Vaksine- gruppen	Kontroll- gruppe n	Vaksine- gruppen	Kontroll- gruppen	Vaksine- gruppen	Kontroll- gruppen
Tilfel- ler / person- år	166/103 52	220/503 9	227/ 26883	385/1320 4	62/4336	46/218 4	393/37235	605/1824 3	455/41571	651/2042 7
VE % (95 % KI)	63,3 (54,9, 70,2)		64,7 (58,7, 69,8)		32,1 (-1,7, 54,4)		64,2 (59,6, 68,4)		62,0 (57,3, 66,2)	

N: antall personer per studie

Tilfeller: antall personer med minst én symptomatisk virologisk bekreftet denguefeber episode i perioden.

Personår: summen av tid under risiko (i år) for deltakerne i studieperioden.

KI: konfidensintervall.

*Samlede resultater fra CYD14, 15 og 23 må tolkes med forsiktighet på grunn av forskjellene i bekreftelsestesten for denguefeber og definisjonen av akutt febril sykdom mellom CYD14/15 og CYD23.

Hos personer i alderen fra 6 til 16 år, ble effekten av Dengvaxia mot tilfeller av symptomatisk virologisk bekreftet denguefeber (VCD) forårsaket av hvilken som helst av de 4 serotypene demonstrert i alle tre studiene, CYD14, CYD15 og CYD23 (se **tabell 3**).

Kliniske effektdata for personer i alderen 6 til 16 år i endemiske områder, denguefeber seropositive ved baseline

VE mot symptomatiske VCD-tilfeller hos personer i alderen 6 til 16 år

Vaksineeffektresultatene (VE) ut fra en eksplorativ analyse av tilfeller av symptomatisk VCD i løpet av 25-månedersperioden etter første dose hos personer i alderen 6 til 16 år som var seropositive ved baseline er vist i **Tabell 4** for immunogenitetundergruppen i studiene CYD14, CYD15 og CYD23.

Tabell 4: VE mot tilfeller av symptomatisk VCD forårsaket av hvilken som helst av de 4 serotypene i løpet av 25-månedersperioden etter første dose hos personer i alderen 6 til 16 år (denguefeberseropositive ved baseline).

	CYD14		CYD15		CYD23		Samlet CYD14+CYD15		Samlet* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaksine- gruppe	Kontroll- gruppe	Vaksine- gruppe	Kontroll- gruppe	Vaksine- gruppe	Kontroll- gruppe	Vaksine- gruppe	Kontroll- gruppe	Vaksine- gruppe	Kontroll- gruppe
Tilfeller / personår	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95 % KI)	75,6 (49,6, 88,8)		83,7 (62,2, 93,7)		81,6 (-12,6, 98,2)		79,7 (65,7, 87,9)		79,9 (66,9, 87,7)	

N: antall personer per studie

Tilfeller: antall personer med minst én symptomatisk virologibekreftet denguefeberperiode i den aktuelle perioden.

Personår: sum av tid under risiko (i år) for personene i studieperioden.

KI: konfidensintervall.

NC: ikke beregnet (fravær av tilfeller i vaksine- og kontrollgruppen gjør at VE og KI ikke kan beregnes)

*Samlede resultater av CYD14, 15 og 23 må tolkes med forsiktighet på grunn av forskjellene i bekræftelsestesten for denguefeber og definisjonen av akutt febril sykdom mellom CYD14/15 og CYD23.

De fire serotypene påvirket den totale vaksineeffekten (VE). Data er begrenset fordi baseline immunstatus i begynnelsen kun ble innhentet hos en begrenset undergruppe av studiedeltagerne. VE mot symptomatisk VCD forårsaket av serotype 1 [76,8 (46,1, 90,0)] og serotype 2 [55,5 (-15,5, 82,8)] ser ut til å være lavere sammenlignet med serotype 3 [89,6 (63,7, 97,0)] og serotype 4 [96,5 (73,4, 99,5)] i 25-månedersperioden etter første dose hos personer fra 6 til 16 år som var seropositive ved baseline (immunogenitetsundergruppen for CYD14, CYD15 og CYD23).

Effekten ser ut til å være litt lavere i alderen 6-8 år sammenlignet med barn i alderen 9-16 år.

VE mot sykehusinnleggelse og alvorlige tilfeller av VCD hos personer i alderen 6 til 16 år

Hos personer i alderen 6 til 16 år som var denguefeber seropositive ved baseline (immunogenitetsundergruppen) ble det rapportert to kliniske alvorlige VCD-tilfeller i CYD14 og ett i CYD15 i løpet av 25-månedersperioden etter første injeksjon i kontrollgruppen mot ingen i vaksinegruppen. Åtte tilfeller av VCD med sykehusinnleggelse i CYD14 ble rapportert i kontrollgruppen mot ett i vaksinegruppen og to tilfeller av VCD med sykehusinnleggelse i CYD15 ble rapportert i kontrollgruppen mot ingen i vaksinegruppen. På grunn av det lave antallet tilfeller i immunogenitetsundergruppen kan man ikke konkludere på bakgrunn av disse dataene.

Effekten ble undersøkt i moderat-høyendemiske områder. Graden av beskyttelse kan ikke ekstrapoleres til andre epidemiologiske situasjoner.

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

Ingen kliniske effektstudier har blitt utført hos personer i alderen 17 til 45 år i endemiske områder. Klinisk effekt av vaksinen er basert på overføring av immunogenitetsdata (se under, i avsnitt *Immunogenitetsdata for personer i alderen 18 til 45 år i endemiske områder*).

Beskyttelse over tid

Begrensede data tyder på en tendens til at effekten avtar over tid. I løpet av de siste 2 årene av oppfølgingen (år 5 og 6) etter første dose var vaksineeffekten mot symptomatisk VCD (immunogenitetsundergruppen, CYD14+CYD15 samlet) 14,6 % (95 % KI: -74,7, 58,3) hos personer i alderen 6 til 16 år med tidligere denguefeberinfeksjon. Varigheten til vaksineeffekten kan variere med den epidemiologiske situasjonen.

Immunogenitet

Et immunologisk korrelat for beskyttelse har ikke blitt fastslått. I løpet av den kliniske utviklingen ble immunogenitetsdata innhentet fra til sammen 7262 personer i alderen 9 måneder til 60 år som fikk minst én injeksjon av vaksinen.

Blant disse personene fikk totalt 3498 denguefeberimmune personer i alderen 6 til 45 år i endemiske områder minst én injeksjon med Dengvaxia. De fleste var i alderen 6 til 17 år (n = 2836).

I løpet av den kliniske utviklingen ble nøytraliserende antistofftitre for hver serotype målt med en plakkreduksjon/nøytraliseringsstest (plaque reduction neutralization test/PRNT) og presentert som geometriske gjennomsnittstiter (geometric mean titers/GMTs).

I de følgende tabeller er serologisk status for denguefeber ved baseline (før første injeksjon) definert som:

- Seropositiv for denguefeber dersom PRNT50-titer er ≥ 10 [1/dil] (nedre kvantifiseringsgrense (LLOQ)) mot minst én serotype.
- Seronegativ for denguefeber dersom PRNT50-titer er $<$ nedre kvantifiseringsgrense for noen av de 4 serotypene.

Immunogenitetsdata for personer i alderen 6 til 8 år i endemiske områder

GMT ved baseline og 28 dager etter 3. dose hos personer i alderen 6 til 8 år i CYD14 er vist i tabell 5.

Tabell 5: Immunogenitet for denguefeber seropositive personer i alderen 6 til 8 år i studien CYD14 i endemiske områder

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)
CYD14	168	80,8 (57,3, 114)	203 (154, 268)	118 (86,0, 161)	369 (298, 457)	105 (75,5, 145)	316 (244, 411)	48,4 (37,2, 63,0)	175 (145, 211)

N: antall personer med tilgjengelig antistofftiter for det relevante endepunktet

Denguefeber seropositive personer er personer med titer over eller lik LLOQ (1/dil) mot minst én dengue-serotype ved baseline

KI: Konfidensintervall

CYD14: Indonesia, Malaysia, Filippinene, Thailand, Vietnam.

Immunogenitetsdata for personer i alderen 9 til 17 år i endemiske områder

GMT ved baseline og 28 dager etter 3. dose hos personer i alderen 9 til 16 år i CYD14- og CYD15-studien er vist i tabell 6.

Tabell 6: Immunogenitet for denguefeber seropositive personer i alderen 9 til 16 år i studiene CYD14 og CYD15 i endemiske områder

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)
CYD14	485	167 (138, 202)	437 (373, 511)	319 (274, 373)	793 (704, 892)	160 (135, 190)	443 (387, 507)	83,8 (72,0, 97,6)	272 (245, 302)
CYD15	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: antall personer med tilgjengelig antistofftiter for det relevante endepunktet

Denguefeber seropositive personer er personer med titre over eller lik LLOQ (1/dil) mot minst én dengue-serotype ved baseline

KI: Konfidensintervall

CYD14: Indonesia, Malaysia, Filippinene, Thailand, Vietnam.

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

Immunogenitetsdata for personer i alderen 18 til 45 år i endemiske områder

Immunogeniteten til den endelige formuleringen av CYD denguefebervaksinen hos voksne i alderen 18 til 45 år i endemiske områder ble vurdert i 3 studier som ble utført i Asia og Stillehavet (CYD22 i Vietnam, CYD28 i Singapore og CYD47 i India).

GMT ved baseline og 28 dager etter 3. dose hos personer i alderen 18 til 45 år er vist i tabell 7.

Tabell 7: Immunogenitet for personer i alderen 18 til 45 år i endemiske områder

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)
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: antall personer med tilgjengelig antistofftiter for det relevante endepunktet

Denguefeber seropositive personer er personer med titre over eller lik LLOQ mot minst én dengue-serotype ved baseline

NC: Ikke beregnet

KI: Konfidensintervall

CYD28: Lavendemisk land

CYD22: Vietnam, CYD28: Singapore, CYD47: India

Overføring av effekt er basert på ovenfor tilgjengelige data og samlede resultater. Tilgjengelige immunogenitetsdata fra studier hos voksne fra 18 til 45 år i endemiske regioner, viser at GMT etter 3. injeksjon mot hver serotype generelt er høyere hos voksne enn hos barn og ungdom i CYD14- og

CYD15-studien. Derfor er beskyttelse forventet hos voksne i endemiske områder, selv om den faktiske størrelsen på effekten i forhold til effekten sett hos barn og unge er ukjent.

Varighet av antistoffer over lang tid

GMT vedvarte opp til 5 år etter dose 3 hos personer fra 6 år og eldre i studiene CYD14 og CYD15. Ved år 5 etter tredje injeksjon var GMT fremdeles høyere enn GMT før vaksinasjon selv om GMT mot alle 4 serotyper var redusert sammenlignet med GMT etter 3. dose. GMT-nivåene avhenger av alder og denguefeber serologisk status ved baseline.

Effekten av en boosterdose ble undersøkt hos personer i alderen 9-50 år i endemiske områder etter et 3-doseregime (studiene CYD63, CYD64, CYD65). Ingen eller beskjeden forbigående økning i nøytraliserende antistofftitere ble sett etter booster dosen. Boostereffekten var variabel over serotyper og studier. Mekanismer bak og klinisk betydning av den manglende/begrensede boostereffekten av Dengvaxia er ikke forstått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ingen farmakokinetiske studier har blitt utført med Dengvaxia.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske sikkerhetsdata indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester med gjentatt dosering, inkludert vurdering av lokal toleranse, og et utviklings- og reproduksjonstoksisitetsprogram. I en distribusjons- og spredningsstudie ble det ikke vist spredning av Dengvaxia RNA, og det er dermed ikke risiko for spredning til miljøet eller overføring fra vaksinerte personer. En nevrovirulensstudie viste at CYD-denguevaksinen ikke er nevrotoksisk.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver:

Essensielle aminosyrer inkludert fenyylalanin

Ikke-essensielle aminosyrer

Argininhydroklorid

Sukrose

Trehalosedihydrat

Sorbitol (E 420)

Trometamol

Urea

Saltsyre og natriumhydroksid til justering av pH.

Oppløsningsvæske

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dengvaxia må ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter rekonstituering med den medfølgende oppløsningsvæsken, må Dengvaxia brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av Dengvaxia, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- Pulver (1 dose) i hetteglass (type I-glass), med en propp (halobutyl) og en flip-off-hette (aluminium, polypropylen) + 0,5 ml oppløsningsvæske i en ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med en stempelpropp (halobutyl) og en hette over tuppen (elastomer) med 2 separate kanyler.

Pakningsstørrelse på 1 eller 10.

- Pulver (1 dose) i hetteglass (type I-glass), med en propp (halobutyl) og en flip-off-hette (aluminium, polypropylen) + 0,5 ml oppløsningsvæske i en ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med en stempelpropp (halobutyl) og en hette over tuppen (elastomer).

Pakningsstørrelse på 1 eller 10.

Hetten over spissen til de ferdigfylte sprøytene inneholder et lateksderivat av naturgummi.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kontakt med desinfeksjonsmidler bør unngås siden de kan inaktivere vaksinens virus.

Dengvaxia må rekonstitueres før administrering.

Dengvaxia rekonstitueres ved å overføre all oppløsningsvæsken (0,4 % natriumkloridoppløsning) som er i den ferdigfylte sprøyten med blå etikett over i hetteglasset med frysetørket pulver med gulgrønn flip-off-hette.

1. Sett en steril kanyle på den ferdigfylte sprøyten for overføring av oppløsningsvæsken. Kanylen må festes godt på sprøyten ved å vri den på med en kvart omdreining.
2. Overfør hele innholdet i den ferdigfylte sprøyten over i hetteglasset med pulveret.
3. Roter forsiktig til pulveret er fullstendig oppløst.

Suspensjonen bør inspiseres visuelt før administrering. Etter rekonstituering er Dengvaxia en klar, fargeløs væske med mulig tilstedeværelse av hvite til gjennomskinnelige partikler (av endogen natur).

Etter fullstendig oppløsning trekkes en dose på 0,5 ml rekonstituert suspensjon opp i den samme sprøyten. Det skal settes en ny steril kanyle på sprøyten for injeksjon.

Dengvaxia må brukes umiddelbart etter rekonstituering med den medfølgende oppløsningsvæsken.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. desember 2018

10 OPPDATERINGSDATO

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1 LEGEMIDLETS NAVN

Dengvaxia, pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i flerdosebeholder
tetraivalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket)

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Etter rekonstituering inneholder én dose (0,5 ml):

Kimært gulfeber-denguevirus serotype 1 (levende, svekket)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dose**
Kimært gulfeber-denguevirus serotype 2 (levende, svekket)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dose**
Kimært gulfeber-denguevirus serotype 3 (levende, svekket)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dose**
Kimært gulfeber-denguevirus serotype 4 (levende, svekket)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dose**

*Produsert i Vero-celler ved rekombinant DNA-teknologi. Dette produktet inneholder genmodifiserte organismer (GMOer).

**CCID₅₀: 50 % infeksjons dose i cellekultur.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: (se pkt. 4.4)

Fenylalanin	8 mikrogram
Sorbitol	1,76 milligram

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon

Før rekonstituering er vaksinen et hvitt, homogent, frysetørket pulver med mulig nedsunken bunn (mulig ringformet kake).

Oppløsningsvæsken er en klar, fargeløs oppløsning.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dengvaxia er indisert for forebygging av denguefeber forårsaket av denguevirus av serotype 1, 2, 3 og 4 hos personer i alderen 6 til 45 år som har hatt testbekreftet denguefeberinfeksjon tidligere (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Bruken av Dengvaxia skal baseres på offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Barn og voksne i alderen 6 til 45 år

Vaksinasjonsregimet består av 3 injeksjoner med én rekonstituert dose (0,5 ml) administrert med 6-måneders intervaller.

Boosterdose

Den eventuelle verdien av og det beste tidspunktet for boosterdose(r) har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data på det nåværende tidspunkt er inkludert i pkt. 5.1.

Pediatrik populasjon under 6 år

Dengvaxia skal ikke brukes hos barn som er under 6 år (se pkt. 4.4 og 4.8). Sikkerhet og effekt hos barn under 6 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.8 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Dengvaxia skal bare gis til personer med tidligere denguefeberinfeksjon. Tidligere denguefeberinfeksjon må være bekreftet med en test, enten dokumentert i anamnesen eller utført før vaksinasjon (se pkt. 4.4). Immunisering skal utføres ved subkutan injeksjon (s.c.), fortrinnsvis på overarmen i deltoidregionen.

Skal ikke administreres intravaskulært.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av Dengvaxia før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller etter tidligere administrering av Dengvaxia eller en vaksine som inneholder de samme komponentene.
- Personer med medfødt eller ervervet cellemediert immunsvikt, inkludert immunsuppressive behandlinger slik som kjemoterapi eller høye doser systemiske kortikosteroider (f.eks. 20 mg eller 2 mg/kg prednison i 2 uker eller mer) i løpet av de siste 4 ukene før vaksinasjon.
- Personer med symptomatisk hiv-infeksjon eller asymptomatisk hiv-infeksjon ledsaget av tegn på sviktende immunfunksjon.
- Gravide kvinner (se pkt. 4.6).
- Ammende kvinner (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet

Hensiktsmessig medisinsk behandling og overvåking må alltid være lett tilgjengelig i tilfelle anafylaktisk reaksjon etter administrering av vaksinen.

Interkurrent sykdom

Administrering av Dengvaxia skal utsettes hos personer som lider av moderat til alvorlig febril eller akutt sykdom.

Synkope

Synkope (besvimelse) kan oppstå etter, og til og med før, enhver vaksinasjon som en psykogen respons på nålesticket. Prosedyrer bør være på plass for å forhindre fallskader og for å håndtere besvimmelserreaksjoner.

Screening for tidligere denguefeberinfeksjon før vaksinasjon

Personer som ikke har hatt denguevirusinfeksjon tidligere skal ikke vaksineres. Dette skyldes at økt risiko for sykehusinnleggelse på grunn av denguefeber og klinisk alvorlig denguefeber har blitt observert ved langtidsoppfølging i pivotale kliniske studier hos vaksinerte personer som ikke har hatt infeksjon tidligere (se pkt. 4.8).

Dersom det ikke finnes dokumentasjon på tidligere infeksjon med denguevirus, må tidligere infeksjon bekreftes ved en test før vaksinasjon (se pkt. 4.2). For å unngå vaksinasjon av falske positive, skal bare testmetoder med tilstrekkelig ytelse med hensyn til spesifisitet og kryssreaktivitet basert på lokal sykdomsepidemiologi benyttes i overensstemmelse med offisielle anbefalinger.

I ikke-endemiske områder eller ved lav smitteoverføring bør bruken av vaksinen begrenses til personer som har høy sannsynlighet for fremtidig eksponering for denguefeber.

Jo lavere andelen av ekte seropositive personer er, jo høyere er risikoen for falske positive resultater ved enhver test for bestemmelse av denguefeber serostatus. Derfor bør testing før vaksinasjon og vaksinasjon begrenses til personer med høy sannsynlighet for tidligere denguefeberinfeksjon (f. eks. personer som tidligere har bodd eller jevnlig har oppholdt seg i endemiske områder). Formålet er å minimalisere risikoen for en falsk positiv test.

Spesielle pasientgrupper

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon i minst én måned etter hver dose (se pkt. 4.6).

Reisende

Det finnes ikke kliniske data som støtter vaksinasjon av personer som bor i ikke-endemiske områder med lav sannsynlighet for tidligere denguefeberinfeksjon og som bare reiser til endemiske områder nå og da. Vaksinasjon av disse er derfor ikke anbefalt.

Beskyttelse

Det er ikke sikkert at en beskyttende immunrespons med Dengvaxia utløses hos alle vaksinerte personer. Det anbefales å fortsette med personlige beskyttelsestiltak mot myggstikk etter vaksinasjon.

Dengvaxia inneholder fenylalanin, natrium og sorbitol

Dengvaxia inneholder 8 mikrogram fenylalanin i hver dose på 0,5 ml. Fenylalanin kan være skadelig for personer med fenylketonuri (PKU), som er en sjelden genetisk sykdom der fenylalanin hopper seg opp fordi kroppen ikke kan fjerne det.

Dengvaxia inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,5 ml dose, og er så godt som natriumfritt.

Dengvaxia inneholder 1,76 milligram sorbitol i hver dose på 0,5 ml.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hos pasienter som behandles med immunglobuliner eller blodprodukter som inneholder immunglobuliner slik som blod eller plasma, anbefales det å vente minst 6 uker, og helst 3 måneder, etter avsluttet behandling før administrering av Dengvaxia. Dette er for å unngå nøytralisering av de svekkede virusene i vaksinen.

Dengvaxia skal ikke administreres til personer som har fått immunsuppressive behandlinger som kjemoterapi eller høye doser systemiske kortikosteroider i de siste 4 ukene før vaksinasjon (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk med andre vaksiner

Dengvaxia har blitt undersøkt i én klinisk studie med samtidig administrasjon av Tdap (tetanustoksoid, redusert dose difteritoksoid og acellulær pertussisvaksine, adsorbent) (629 denguefeber seropositive personer ved baseline i alderen 9 til 60 år). Non-inferioritet av humoral immunrespons mot alle Tdap-antigenene som ble utløst av Tdap booster-dosen samtidig administrert med første dose Dengvaxia ble vist ved måling 28 dager etter Tdap booster-dosen hos denguefeber seropositive personer. Første dose Dengvaxia induerte en lignende immunrespons (geometrisk gjennomsnittstiter [GMT] og seropositivitetssrater) mot alle de 4 dengueserotypene hos denguefeber seropositive personer både i gruppene med samtidig og sekvensiell administrering.

Dengvaxia har blitt undersøkt i to kliniske studier med bivalent og kvadrivalent HPV-vaksine (rekombinant human papillomavirusvaksine) (305 denguefeber seropositive personer ved baseline i alderen 9 til 14 år og 197 denguefeber seropositive personer ved baseline i alderen 9 til 13 år). Non-inferioritet av humoral immunrespons mot bivalent og kvadrivalent HPV-vaksine / Dengvaxia 28 dager etter siste injeksjon kunne ikke vurderes fordi antall evaluerbare personer var begrenset. Immunogenisitetssanalysene i gruppene med samtidig administrasjon og sekvensiell administrasjon var kun deskriptive.

Bivalent HPV-vaksine viste lignende GMTer i både gruppene med samtidig og sekvensiell administrering, og GMT-rate mellom gruppene (samtidig/ sekvensiell administrering) var nær 1 for både HPV-16 og HPV-18. GMT-rate mellom gruppene (samtidig/ sekvensiell administrering) var nær 1 for alle de 4 denguefeber serotypene.

For kvadrivalent HPV var GMT-ratene mellom gruppene (samtidig/ sekvensiell administrering) nær 1 for HPV-6 og ca. 0,80 for HPV-11, HPV-16 og HPV-18. GMT-ratene mellom gruppene (samtidig/ sekvensiell administrering) var nær 1 for serotype 1 og 4, og nær 0,80 for serotype 2 og 3.

Den kliniske relevansen av disse observasjonene er ukjent.

Det var ingen evidens for økt reaktogenitetsrate eller endring i sikkerhetsprofilen til vaksinene når Tdap eller HPV-vaksiner ble administrert samtidig med Dengvaxia i noen av studiene.

Hvis Dengvaxia skal gis samtidig med en annen injiserbar vaksine, skal vaksinene alltid administreres på forskjellige injeksjonssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Det er begrensede data på bruk av Dengvaxia hos gravide kvinner. Dataene er ikke tilstrekkelige for å kunne konkludere med at Dengvaxia ikke har potensiell påvirkning på graviditet, embryoføtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Dengvaxia er en levende svekket vaksine, og derfor er Dengvaxia kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon i minst én måned etter hver dose.

Amming

Dyrestudier indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til amming.

Det er svært begrenset kunnskap om utskillelse av denguevirus i morsmelk.

Tatt i betraktning at Dengvaxia er en levende svekket vaksine, samt at det er svært begrenset erfaring med bruk av Dengvaxia hos ammende kvinner etter markedsføring, er vaksinen kontraindisert under amming (se pkt. 4.3)

Fertilitet

Ingen spesifikke fertilitetsstudier har blitt utført.

Dyrestudier indikerte ingen skadelig påvirkning på fertilitet hos kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dengvaxia har liten eller ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos personer i alderen 6 til 45 år, uansett serologisk status for denguefeber før vaksinasjon, var hodepine (51 %), smerter på injeksjonsstedet (49 %), sykdomsfølelse (41 %), myalgi (41 %), asteni (32 %) og feber (14 %).

Bivirkninger oppstod innen 3 dager etter vaksinasjon, unntatt feber som oppstår innen 14 dager etter injeksjon. Bivirkningene var vanligvis av mild til moderat alvorlighetsgrad og av kort varighet (0 til 3 dager).

Systemiske bivirkninger inntraff mindre hyppig etter andre og tredje injeksjon med Dengvaxia sammenlignet med den første injeksjonen.

Allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, har blitt rapportert svært sjeldent.

Samlet sett ble de samme bivirkningene observert hos denguefeber seropositive personer, men mindre hyppig.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er listet opp i henhold til følgende frekvenskategorier:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

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

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne: ($< 1/10\ 000$)

Innsamlede bivirkninger i løpet av 28 dager etter enhver injeksjon i kliniske studier hos personer i alderen 6 til 45 år fra en reaktogenitetsundergruppe på 1492 voksne og 4434 barn, samt bivirkninger observert ved kommersiell bruk er oppsummert i **tabell 1** for barn i alderen 6 til 17 år og i **tabell 2** for voksne i alderen 18 til 45 år.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i kliniske studier og ved kommersiell bruk hos barn (i alderen 6 til 17 år)

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Øvre luftveisinfeksjon
	Sjeldne	Nasofaryngitt
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Allergiske inkludert anafylaktiske reaksjoner*
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Sjeldne	Svimmelhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Rhinoré Hoste Orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Oppkast
	Sjeldne	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer		
	Sjeldne	Utslett Urticaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi
	Sjeldne	Nakkesmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Sykdomsfølelse Asteni Feber Reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter, erytem)
	Vanlige	Hevelse på injeksjonsstedet
	Mindre vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (pruritus, indurasjon, blødning, hematom)
	Sjeldne	Kuldeskjelvinger

* Bivirkninger fra spontanrapportering.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert i kliniske studier og ved kommersiell bruk hos voksne (i alderen 18 til 45 år)

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Øvre luftveisinfeksjon Nasofaryngitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Allergiske inkludert anafylaktiske reaksjoner*
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Orofaryngeal smerte Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme Oppkast Munntørrhet
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi
	Mindre vanlige	Nakkesmerter Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet Sykdomsfølelse Asteni
	Vanlige	Feber Reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem, hematom, hevelse, pruritus)
	Mindre vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (indurasjon, varme) Fatigue Kuldeskjelvinger
	Sjeldne	Blødning på injeksjonsstedet

* Bivirkninger fra spontanrapportering.

Hospitalisering og/eller klinisk alvorlig denguefeber i oppfølgende langtidssikkerhetsdata

I en undersøkende analyse av langtidsoppfølging fra første injeksjon i tre effektstudier, ble det observert en økt risiko for sykehusinnleggelse på grunn av denguefeber, inkludert klinisk alvorlig denguefeber (hovedsakelig grad 1 eller 2 dengue hemoragisk feber [WHO 1997]), hos vaksinerte personer uten tidligere denguefeberinfeksjon. Data samlet inn i pivotale kliniske studier viser at hos personer i alderen 6 til 16 år uten tidligere denguefeberinfeksjon som hadde blitt vaksinert med Dengvaxia, økte risikoen for alvorlig denguefeber i løpet av en 6-årsperiode sammenlignet med ikke-vaksinerte personer i samme aldersgruppe. Estimerer fra langtidsanalysen indikerer at økt risiko hovedsakelig oppstod i løpet av det 3. året etter første injeksjon. Den økte risikoen ble ikke observert hos personer som tidligere hadde hatt infeksjon med denguevirus (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Pediatrike data hos personer i alderen 6 til 17 år

Feber og erytem på injeksjonsstedet ble observert med høyere hyppighet i den pediatrike populasjonen (svært vanlig) enn hos voksne (vanlig).

Urticaria (sjeldne) ble kun rapportert hos personer i alderen 6 til 17 år (ingen tilfeller hos voksne).

Pediatrike data for barn under 6 år, dvs. utenfor indisert aldersgruppe

Reaktogenitetsundergruppen hos personer under 6 år inkluderte 2192 personer som følger: 1287 personer under 2 år og 905 personer i alderen 2 til 5 år.

Hos personer i alderen 2 til 5 år, ble hevelse på injeksjonsstedet rapportert med større hyppighet (frekvens: svært vanlige) enn hos personer over 6 år, og andre bivirkninger ble rapportert i tillegg (frekvens: mindre vanlige): makulopapulært utslett og redusert appetitt.

Oppfølgende langtidssikkerhetsdata hos personer i alderen 2 til 5 år uten tidligere denguefeberinfeksjon viste en økt risiko for denguefeber som krevde sykehusinnleggelse, inkludert klinisk alvorlig denguefeber, hos vaksinerte personer sammenlignet med ikke-vaksinerte (se pkt. 4.4).

Hos barn under 2 år var de hyppigst rapporterte bivirkningene etter enhver injeksjon av Dengvaxia feber, irritabilitet, tap av appetitt, unormal gråting og ømhet på injeksjonsstedet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering har blitt rapportert.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BX/ennå ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Dengvaxia inneholder levende svekkede virus. Etter administrering replikerer virusene lokalt og fremkaller nøytraliserende antistoffer og cellemedierte immunresponser mot de fire serotypene av dengueviruset (se detaljert informasjon nedenfor, underavsnitt Immunogenitet).

Klinisk effekt

Klinisk effekt av Dengvaxia ble undersøkt i 3 studier: én understøttende fase IIb effektstudie (CYD23) i Thailand, og 2 pivotale storskala fase III effektstudier, CYD14 i Asia (Indonesia, Malaysia, Filippinene, Thailand, Vietnam) og CYD15 i Latin-Amerika (Brasil, Colombia, Honduras, Mexico, Puerto Rico).

I fase IIb-studien ble total 4002 barn i alderen 4 til 11 år randomisert til å få Dengvaxia eller en kontroll, uavhengig av tidligere denguefeberinfeksjon. Av disse var 3285 barn i alderen 6 til 11 år (2184 i vaksinegruppen og 1101 i kontrollgruppen).

I de to pivotale fase III-studiene (CYD14 og CYD15) ble totalt ca. 31000 barn og unge i alderen 2 til 16 år randomisert til å få enten Dengvaxia eller placebo, uavhengig av tidligere denguefeberinfeksjon. Av disse var 19107 personer som fikk Dengvaxia (5193 i CYD14 og 13914 i CYD15) og 9538 personer som fikk placebo (2598 i CYD14 og 6940 i CYD15) i alderen 6 til 16 år.

I starten av CYD14- og CYD15-studiene varierte seroprevalensen av denguefeber i den totale befolkningen i forsøksområdene fra 52,8 %-81,1 % i CYD14 (Asia og Stillehavet) og 55,7 %-92,7 % i CYD15 (Latin-Amerika).

Effekten ble vurdert i løpet av en aktiv fase på 25 måneder der overvåkingen var designet for å maksimalisere deteksjon av alle symptomatiske virologisk bekreftede tilfeller av denguefeber (VCD) uavhengig av alvorlighetsgrad. Den aktive deteksjonen av tilfeller av symptomatisk denguefeber startet første injeksjonsdag og fortsatte til 13 måneder etter tredje injeksjon.

Som det primære endepunktet ble insidensen av symptomatiske VCD-tilfeller som oppstod hos vaksinegruppen i løpet av 12-månedersperioden fra 28 dager etter den tredje injeksjonen, sammenlignet med kontrollgruppen.

Eksplorative analyser av vaksineeffekt ut fra denguefeber serologisk status målt ved plakkreduksjonnyutraliseringstest (PRNT50) ved baseline (før første injeksjon) ble utført i immunogenitetsundergruppen med 2000 personer i hver av CYD14 og CYD15 og 300 personer i CYD23. Av de 2580 personene i alderen 6 til 16 år i denne undergruppen (ca. 80 %) som var denguefeberseropositive ved baseline, fikk 1729 personer vaksinen (656 i CYD14 og 1073 i CYD15) og 851 fikk placebo (339 i CYD14 og 512 i CYD15) (se også underavsnitt Immunogenitet).

Kliniske effektdata for personer i alderen 6 til 16 år i endemiske områder, enhver serologisk status ved baseline

Vaksineeffekt (VE)-resultatene for studiene CYD14, CYD15 og CYD23 i henhold til det primære endepunktet (tilfeller av symptomatisk VCD i løpet av 25-månedersperioden etter første dose) hos personer i alderen 6 til 16 år (enhver serologisk status ved baseline) er vist i **tabell 3**.

Tabell 3: VE mot tilfeller av symptomatisk VCD forårsaket av hvilken som helst av de 4 serotypene i løpet av 25-måneders perioden etter første dose hos personer i alderen 6 til 16 år (enhver serologisk status ved baseline).

	CYD14		CYD15		CYD23		Samlet CYD14+CYD15		Samlet * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaksine- gruppen	Kontroll- gruppen	Vaksine- gruppen	Kontroll- gruppen	Vaksine- gruppen	Kontro- ll- gruppe n	Vaksine- gruppen	Kontroll- gruppen	Vaksine- gruppen	Kontroll- gruppen
Tilfel- ler / person- år	166/103 52	220/503 9	227/ 26883	385/1320 4	62/4336	46/218 4	393/37235	605/1824 3	455/41571	651/2042 7
VE % (95 % KI)	63,3 (54,9, 70,2)		64,7 (58,7, 69,8)		32,1 (-1,7, 54,4)		64,2 (59,6, 68,4)		62,0 (57,3, 66,2)	

N: antall personer per studie

Tilfeller: antall personer med minst én symptomatisk virologisk bekreftet denguefeber episode i perioden.

Personår: summen av tid under risiko (i år) for deltakerne i studieperioden.

KI: konfidensintervall.

*Samlede resultater fra CYD14, 15 og 23 må tolkes med forsiktighet på grunn av forskjellene i bekreftelsestesten for denguefeber og definisjonen av akutt febril sykdom mellom CYD14/15 og CYD23.

Hos personer i alderen fra 6 til 16 år, ble effekten av Dengvaxia mot tilfeller av symptomatisk virologisk bekreftet denguefeber (VCD) forårsaket av hvilken som helst av de 4 serotypene demonstrert i alle tre studiene, CYD14, CYD15 og CYD23 (se **tabell 3**).

Kliniske effektdata for personer i alderen 6 til 16 år i endemiske områder, denguefeber seropositive ved baseline

VE mot symptomatiske VCD-tilfeller hos personer i alderen 6 til 16 år

Vaksineeffektresultatene (VE) ut fra en eksplorativ analyse av tilfeller av symptomatisk VCD i løpet av 25-månedersperioden etter første dose hos personer i alderen 6 til 16 år som var seropositive ved baseline er vist i **Tabell 4** for immunogenitetundergruppen i studiene CYD14, CYD15 og CYD23.

Tabell 4: VE mot tilfeller av symptomatisk VCD forårsaket av hvilken som helst av de 4 serotypene i løpet av 25-månedersperioden etter første dose hos personer i alderen 6 til 16 år (denguefeberseropositive ved baseline).

	CYD14		CYD15		CYD23		Samlet CYD14+CYD15		Samlet* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaksine- gruppe	Kontroll- gruppe	Vaksine- gruppe	Kontroll- gruppe	Vaksine- gruppe	Kontroll- gruppe	Vaksine- gruppe	Kontroll- gruppe	Vaksine- gruppe	Kontroll- gruppe
Tilfeller / personår	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95 % KI)	75,6 (49,6, 88,8)		83,7 (62,2, 93,7)		81,6 (-12,6, 98,2)		79,7 (65,7, 87,9)		79,9 (66,9, 87,7)	

N: antall personer per studie

Tilfeller: antall personer med minst én symptomatisk virologibekreftet denguefeberepisode i den aktuelle perioden.

Personår: sum av tid under risiko (i år) for personene i studieperioden.

KI: konfidensintervall.

NC: ikke beregnet (fravær av tilfeller i vaksine- og kontrollgruppen gjør at VE og KI ikke kan beregnes)

*Samlede resultater av CYD14, 15 og 23 må tolkes med forsiktighet på grunn av forskjellene i bekræftelsestesten for denguefeber og definisjonen av akutt febril sykdom mellom CYD14/15 og CYD23.

De fire serotypene påvirket den totale vaksineeffekten (VE). Data er begrenset fordi baseline immunstatus i begynnelsen kun ble innhentet hos en begrenset undergruppe av studiedeltagerne. VE mot symptomatisk VCD forårsaket av serotype 1 [76,8 (46,1, 90,0)] og serotype 2 [55,5 (-15,5, 82,8)] ser ut til å være lavere sammenlignet med serotype 3 [89,6 (63,7, 97,0)] og serotype 4 [96,5 (73,4, 99,5)] i 25-månedersperioden etter første dose hos personer fra 6 til 16 år som var seropositive ved baseline (immunogenitetsundergruppen for CYD14, CYD15 og CYD23).

Effekten ser ut til å være litt lavere i alderen 6-8 år sammenlignet med barn i alderen 9-16 år.

VE mot sykehusinnleggelse og alvorlige tilfeller av VCD hos personer i alderen 6 til 16 år

Hos personer i alderen 6 til 16 år som var denguefeber seropositive ved baseline (immunogenitetsundergruppen) ble det rapportert to kliniske alvorlige VCD-tilfeller i CYD14 og ett i CYD15 i løpet av 25-månedersperioden etter første injeksjon i kontrollgruppen mot ingen i vaksinegruppen. Åtte tilfeller av VCD med sykehusinnleggelse i CYD14 ble rapportert i kontrollgruppen mot ett i vaksinegruppen og to tilfeller av VCD med sykehusinnleggelse i CYD15 ble rapportert i kontrollgruppen mot ingen i vaksinegruppen. På grunn av det lave antallet tilfeller i immunogenitetsundergruppen kan man ikke konkludere på bakgrunn av disse dataene.

Effekten ble undersøkt i moderat-høyendemiske områder. Graden av beskyttelse kan ikke ekstrapoleres til andre epidemiologiske situasjoner.

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

Ingen kliniske effektstudier har blitt utført hos personer i alderen 17 til 45 år i endemiske områder. Klinisk effekt av vaksinen er basert på overføring av immunogenitetsdata (se under, i avsnitt *Immunogenitetsdata for personer i alderen 18 til 45 år i endemiske områder*).

Beskyttelse over tid

Begrensede data tyder på en tendens til at effekten avtar over tid. I løpet av de siste 2 årene av oppfølgingen (år 5 og 6) etter første dose var vaksineeffekten mot symptomatisk VCD (immunogenitetsundergruppen, CYD14+CYD15 samlet) 14,6 % (95 % KI: -74,7, 58,3) hos personer i alderen 6 til 16 år med tidligere denguefeberinfeksjon. Varigheten til vaksineeffekten kan variere med den epidemiologiske situasjonen.

Immunogenitet

Et immunologisk korrelat for beskyttelse har ikke blitt fastslått. I løpet av den kliniske utviklingen ble immunogenitetsdata innhentet fra til sammen 7262 personer i alderen 9 måneder til 60 år som fikk minst én injeksjon av vaksinen.

Blant disse personene fikk totalt 3498 denguefeberimmune personer i alderen 6 til 45 år i endemiske områder minst én injeksjon med Dengvaxia. De fleste var i alderen 6 til 17 år (n = 2836).

I løpet av den kliniske utviklingen ble nøytraliserende antistofftiter for hver serotype målt med en plakkreduksjon/nøytraliseringstest (plaque reduction neutralization test/PRNT) og presentert som geometriske gjennomsnittstiter (geometric mean titers/GMTs).

I de følgende tabeller er serologisk status for denguefeber ved baseline (før første injeksjon) definert som:

- Seropositiv for denguefeber dersom PRNT50-titer er ≥ 10 [1/dil] (nedre kvantifiseringsgrense (LLOQ)) mot minst én serotype.
- Seronegativ for denguefeber dersom PRNT50-titer er < nedre kvantifiseringsgrense for noen av de 4 serotypene.

Immunogenitetsdata for personer i alderen 6 til 8 år i endemiske områder

GMT ved baseline og 28 dager etter 3. dose hos personer i alderen 6 til 8 år i CYD14 er vist i tabell 5.

Tabell 5: Immunogenitet for denguefeber seropositive personer i alderen 6 til 8 år i studien CYD14 i endemiske områder

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)
CYD14	168	80,8 (57,3, 114)	203 (154, 268)	118 (86,0, 161)	369 (298, 457)	105 (75,5, 145)	316 (244, 411)	48,4 (37,2, 63,0)	175 (145, 211)

N: antall personer med tilgjengelig antistofftiter for det relevante endepunktet

Denguefeber seropositive personer er personer med titer over eller lik LLOQ (1/dil) mot minst én dengue-serotype ved baseline

KI: Konfidensintervall

CYD14: Indonesia, Malaysia, Filippinene, Thailand, Vietnam.

3.1. Immunogenitetsdata for personer i alderen 9 til 17 år i endemiske områder

GMT ved baseline og 28 dager etter 3. dose hos personer i alderen 9 til 16 år i CYD14- og CYD15-studien er vist i **tabell 6**.

Tabell 6: Immunogenitet for denguefeber seropositive personer i alderen 9 til 16 år i studiene CYD14 og CYD15 i endemiske områder

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)
CYD14	485	167 (138, 202)	437 (373, 511)	319 (274, 373)	793 (704, 892)	160 (135, 190)	443 (387, 507)	83,8 (72,0, 97,6)	272 (245, 302)
CYD15	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: antall personer med tilgjengelig antistofftiter for det relevante endepunktet

Denguefeber seropositive personer er personer med titre over eller lik LLOQ (1/dil) mot minst én dengue-serotype ved baseline

KI: Konfidensintervall

CYD14: Indonesia, Malaysia, Filippinene, Thailand, Vietnam.

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

Immunogenitetsdata for personer i alderen 18 til 45 år i endemiske områder

Immunogeniteten til den endelige formuleringen av CYD denguefebervaksinen hos voksne i alderen 18 til 45 år i endemiske områder ble vurdert i 3 studier som ble utført i Asia og Stillehavet (CYD22 i Vietnam, CYD28 i Singapore og CYD47 i India).

GMT ved baseline og 28 dager etter 3. dose hos personer i alderen 18 til 45 år er vist i **tabell 7**.

Tabell 7: Immunogenitet for personer i alderen 18 til 45 år i endemiske områder

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)	GMT før injeksjon 1 (95 % KI)	GMT etter injeksjon 3 (95 % KI)
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: antall personer med tilgjengelig antistofftiter for det relevante endepunktet

Denguefeber seropositive personer er personer med titre over eller lik LLOQ mot minst én dengue-serotype ved baseline

NC: Ikke beregnet

KI: Konfidensintervall

CYD28: Lavendemisk land

CYD22: Vietnam, CYD28: Singapore, CYD47: India

Overføring av effekt er basert på ovenfor tilgjengelige data og samlede resultater. Tilgjengelige immunogenitetsdata fra studier hos voksne fra 18 til 45 år i endemiske regioner, viser at GMT etter 3. injeksjon mot hver serotype generelt er høyere hos voksne enn hos barn og ungdom i CYD14- og

CYD15-studien. Derfor er beskyttelse forventet hos voksne i endemiske områder, selv om den faktiske størrelsen på effekten i forhold til effekten sett hos barn og unge er ukjent.

Varighet av antistoffer over lang tid

GMT vedvarte opp til 5 år etter dose 3 hos personer fra 6 år og eldre i studiene CYD14 og CYD15. Ved år 5 etter tredje injeksjon var GMT fremdeles høyere enn GMT før vaksinasjon selv om GMT mot alle 4 serotyper var redusert sammenlignet med GMT etter 3. dose. GMT-nivåene avhenger av alder og denguefeber serologisk status ved baseline.

Effekten av en boosterdose ble undersøkt hos personer i alderen 9-50 år i endemiske områder etter et 3-doseregime (studiene CYD63, CYD64, CYD65). Ingen eller beskjeden forbigående økning i nøytraliserende antistofftitere ble sett etter booster dosen. Boostereffekten var variabel over serotyper og studier. Mekanismer bak og klinisk betydning av den manglende/begrensede boostereffekten av Dengvaxia er ikke forstått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ingen farmakokinetiske studier har blitt utført med Dengvaxia.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske sikkerhetsdata indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester med gjentatt dosering, inkludert vurdering av lokal toleranse, og et utviklings- og reproduksjonstoksisitetsprogram. I en distribusjons- og spredningsstudie ble det ikke vist spredning av Dengvaxia RNA, og det er dermed ikke risiko for spredning til miljøet eller overføring fra vaksinerte personer. En nevrovirulensstudie viste at CYD-denguevaksinen ikke er nevrotoksisk.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver:

Essensielle aminosyrer inkludert fenyylalanin

Ikke-essensielle aminosyrer

Argininhydroklorid

Sukrose

Trehalosedihydrat

Sorbitol (E 420)

Trometamol

Urea

Saltsyre og natriumhydroksid til justering av pH.

Oppløsningsvæske

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dengvaxia må ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter rekonstituering med den tilhørende oppløsningsvæsken, må Dengvaxia oppbevares kjølig (2 °C til 8 °C) og brukes innen 6 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av Dengvaxia, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- Pulver (5 doser) i hetteglass (type I-glass), med en propp (halobutyl) og en flip-off-hette (aluminium, polypropylen) + 2,5 ml oppløsningsvæske i hetteglass (type I-glass) med en propp (halobutyl) og en flip-off-hette (aluminium, polypropylen).

Pakningsstørrelse på 5.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kontakt med desinfeksjonsmidler bør unngås siden de kan inaktivere vaksinens virus.

Dengvaxia må rekonstitueres før administrering.

Dengvaxia rekonstitueres ved å overføre all oppløsningsvæsken (0,9 % natriumkloridoppløsning) som er i 5-dosehetteglasset med mørk grå flip-off-hette over i 5-dosehetteglasset med frysetørket pulver med brun flip-off-hette, ved hjelp av steril sprøyte og kanyle.

1. Bruk en steril sprøyte og kanyle for overføring av oppløsningsvæsken.
2. Overfør hele innholdet i hetteglasset med oppløsningsvæske (mørk grå flip-off-hette) over i hetteglasset med pulveret (brun flip-off-hette).
3. Roter forsiktig til pulveret er fullstendig oppløst.

Suspensjonen bør inspiseres visuelt før administrering. Etter rekonstituering er Dengvaxia en klar, fargeløs væske med mulig tilstedeværelse av hvite til gjennomskinnelige partikler (av endogen natur).

Etter fullstendig oppløsning, trekkes en dose på 0,5 ml rekonstituert suspensjon opp i en steril sprøyte. En ny steril sprøyte og kanyle bør brukes for opptrekking av hver av de 5 dosene. Anbefalt kanylestørrelse er 23G eller 25G.

Før hver injeksjon skal den rekonstituerte suspensjonen roteres forsiktig på nytt.

Dengvaxia skal brukes innen 6 timer etter rekonstituering med den medfølgende oppløsningsvæsken.

Påbegynte hetteglass skal oppbevares ved 2 °C-8 °C (kjøleskap) og beskyttet mot lys.

Enhver rest av vaksine skal kastes etter vaksinasjonssesjonen eller 6 timer etter rekonstituering, avhengig av hva som inntreffer først.

Et delvis oppbrukt flerdosehetteglass må kastes umiddelbart dersom:

- Prosedyre for steril opptrekking av dose ikke har blitt fulgt.

- En ny steril sprøyte og kanyle ikke ble brukt til rekonstituering eller opptrekking av tidligere doser.
- Det er mistanke om at hetteglasset kan være kontaminert.
- Det er synlige tegn på kontaminering, som forandret utseende.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1338/005

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. desember 2018

10 OPPDATERINGSDATO

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E)
VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG
FOR BATCH RELEASE**

- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**

- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
Frankrike

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som

publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før Dengvaxia markedsføres i hvert medlemsland, skal innehaver av markedsførings-tillatelsen (MT-innehaver) og nasjonal kompetent myndighet bli enige om innhold og format av opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsformat, utsendelsesmåte og alle andre aspekter ved programmet.

MT-innehaver skal sørge for at alle leger som forventes å forskrive Dengvaxia i alle land hvor Dengvaxia markedsføres har tilgang til følgende opplæringsmaterieell:

- Opplæringsmaterieell for leger

Opplæringsmaterieellet for leger skal bestå av:

- Preparatomtale (SPC)
- Veiledning for helsepersonell

Veiledning for helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- At det er økt risiko for alvorlig denguefeber og/eller denguefeber som krever sykehusinnleggelse etter vaksinasjon hos personer som ikke har hatt denguevirusinfeksjon tidligere.
- At helsepersonell må dokumentere tidligere denguevirusinfeksjon før vaksinasjon ved laboratoriebekreftet denguefeber i sykehistorien eller serotesting.
- Helsepersonell må kun bruke testmetoder som gir adekvate resultater mht. spesifisitet og kryssreaktivitet basert på lokal epidemiologi.
- At helsepersonell må være oppmerksom på tidlige tegn på denguefeber.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Pulver (1 dose) i hetteglass + 0,5 ml oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte med 2 separate kanyler.

Pulver (1 dose) i hetteglass + 0,5 ml oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte.

Pakningsstørrelse på 1 eller 10.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dengvaxia, pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
tetraivalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Etter rekonstituering inneholder én dose (0,5 ml) 4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀ av hver serotype av kimært gulfieber-denguevirus (1, 2, 3 og 4) (levende, svekket).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver: essensielle aminosyrer inkludert fenylalanin, ikke-essensielle aminosyrer, argininhydroklorid, sukrose, trehalosedihydrat, sorbitol, trometamol, urea, saltsyre, natriumhydroksid.

Oppløsningsvæske: natriumklorid (0,4 %), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver (1 dose) i hetteglass + 0,5 ml oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte med 2 separate kanyler

Pulver (1 dose) i hetteglass + 0,5 ml oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte

Pakningsstørrelse på 1 eller 10

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk etter rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk og for instruksjoner for rekonstituering.

Rekonstituer Dengvaxia med den medfølgende oppløsningsvæsken.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP {MM/YYYY}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**Oppbevares i kjøleskap.**

Skal ikke fryses. Beskyttes mot lys.

Brukes umiddelbart etter rekonstituering.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**
Dengvaxia - Pulver (1 dose) i hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Dengvaxia, pulver til injeksjon
tetraivalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket)
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP {MM/YYYY}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose
1D

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**
Dengvaxia - Oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte (0,5 ml)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til rekonstituering av Dengvaxia
NaCl (0,4 %)

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP {MM/YYYY}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose - 0,5 ml
1D

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
Pulver (5 doser) i hetteglass + 2,5 ml oppløsningsvæske i hetteglass.
Pakningsstørrelse på 5.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dengvaxia, pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i flerdosehetteglass
tetravalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Etter rekonstituering inneholder én dose (0,5 ml) 4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀ av hver serotype av kimært gulfeber-denguevirus (1, 2, 3 og 4) (levende, svekket).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver: essensielle aminosyrer inkludert fenylalanin, ikke-essensielle aminosyrer, argininhydroklorid, sukrose, trehalosedihydrat, sorbitol, trometamol, urea, saltsyre, natriumhydroksid.

Oppløsningsvæske: natriumklorid (0,9 %), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver (5 doser) i hetteglass + 2,5 ml oppløsningsvæske i hetteglass.
Pakningsstørrelse på 5.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk etter rekonstituering.
Les pakningsvedlegget før bruk og for instruksjoner for rekonstituering.
Rekonstituer Dengvaxia med den medfølgende oppløsningsvæsken.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP {MM/YYYY}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses. Beskyttes mot lys.

Brukes innen 6 timer etter rekonstituering ved oppbevaring ved 2 °C-8 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1338/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**
Dengvaxia - Pulver (5 doser) i hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Dengvaxia, pulver til injeksjon
tetraivalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket)
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP {MM/YYYY}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 doser
5D

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**
Dengvaxia - Oppløsningsvæske i hetteglass (2,5 ml)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til rekonstituering av Dengvaxia
NaCl (0,9 %)

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP {MM/YYYY}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 doser - 2,5 ml
5D

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Dengvaxia, pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte tetravalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt blir vaksinert. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Denne vaksinen er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi den videre til andre.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Dengvaxia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Dengvaxia
3. Hvordan du bruker Dengvaxia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dengvaxia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dengvaxia er og hva det brukes mot

Dengvaxia er en vaksine. Den brukes for å beskytte deg eller barnet ditt mot denguefeber, som forårsakes av serotype 1, 2, 3 og 4 av dengueviruset. Det inneholder versjoner av disse 4 virusvariantene som har blitt svekket slik at de ikke kan forårsake sykdom.

Dengvaxia gis til voksne, ungdom og barn (fra 6 til 45 år) som har hatt denguevirusinfeksjon tidligere, bekreftet av en test (se også avsnitt 2 og 3).

Dengvaxia bør brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

Hvordan vaksinen virker

Dengvaxia stimulerer kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystemet) til å produsere antistoffer som bidrar til å beskytte mot virusene som forårsaker denguefeber hvis kroppen blir utsatt for dem i fremtiden.

Hva er denguefeber?

Denguefeber er en virusinfeksjon som spres via stikket til en infisert *Aedes*-mygg. Virus fra en infisert person kan spres til andre personer via myggstikk i ca. 4 til 5 dager (maksimum 12 dager) etter at de første symptomene har vist seg. Denguefeber smitter ikke direkte fra person til person.

Denguefeber gir symptomer som inkluderer feber, hodepine, smerte bak øynene, muskel- og leddsmerter, kvalme, oppkast, hovne lymfekjertler eller hudutslett. Symptomene varer vanligvis i 2 til 7 dager. Du kan også ha denguefeber uten å ha symptomer ("asymptomatisk").

Iblant kan denguefeber være så alvorlig at du må legges inn på sykehus, og i sjeldne tilfeller kan det være dødelig. Alvorlig denguefeber kan gi deg høy feber og ethvert av følgende: alvorlige magesmerter, vedvarende oppkast, rask pust, alvorlig blødning, mageblødning, blødende tannkjøtt, tretthetsfølelse, rastløshet, koma, krampeanfallet og organsvikt.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Dengvaxia

For å være sikker på at Dengvaxia er egnet til deg eller barnet ditt, er det viktig at du forteller lege, apotek eller sykepleier om noen av punktene nedenfor gjelder deg eller barnet ditt. Dersom det er noe du ikke forstår, be lege, apotek eller sykepleier forklare det.

Bruk ikke Dengvaxia dersom du eller barnet ditt

- vet at du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i Dengvaxia (listet opp i avsnitt 6).
- har hatt en allergisk reaksjon etter å ha tatt Dengvaxia tidligere. Tegn på en allergisk reaksjon kan være kløende utslett, kortpustethet og hevelse i ansikt og tunge.
- har et svekket immunsystem (kroppens naturlige forsvarssystem). Dette kan være på grunn av en genetisk defekt eller hiv-infeksjon.
- bruker et legemiddel som påvirker immunsystemet (som kortikosteroider i høye doser eller cellegift). Legen vil ikke gi deg Dengvaxia før minst 4 uker etter at du har avsluttet behandlingen.
- er gravid eller ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Dersom du eller barnet ditt aldri har hatt en infeksjon med denguevirus før vaksinasjonen, kan du ha økt risiko for en mer alvorlig denguefeber som kan føre til sykehusinnleggelse dersom du senere blir stukket av en mygg som er infisert med dengue.

Før Dengvaxia blir gitt vil lege, apotek eller sykepleier sjekke om du eller barnet ditt har hatt infeksjon med denguevirus tidligere, og vil informere deg om det er nødvendig å ta en test.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Dengvaxia dersom du eller barnet ditt:

- har lett til høy feber eller akutt sykdom. Dengvaxia vil ikke bli gitt før du eller barnet ditt er frisk igjen.
- noen gang har hatt helseproblemer når du har fått en vaksine. Legen din vil nøye vurdere risiko og nytte av vaksinasjonen.
- noen gang har besvimt av en injeksjon. Besvimelse og noen ganger fall kan forekomme (hovedsakelig hos unge) etter, eller noen ganger før, enhver injeksjon med en kanyle.
- har hatt en allergisk reaksjon på lateks. Hetten over spissen til den ferdigfylte sprøyten inneholder naturgummilateks som kan forårsake en allergisk reaksjon.

Reisende

Vaksinasjon anbefales ikke hvis du aldri har bodd et sted hvor denguefeber opptrer regelmessig og du kun planlegger å reise av og til til et område hvor denguefeberinfeksjoner forekommer.

Viktig informasjon om beskyttelsen

Som for enhver vaksine, er det ikke sikker at Dengvaxia beskytter alle som har blitt vaksinert. Du må fortsatt beskytte deg mot myggstikk selv etter at du har blitt vaksinert.

Etter vaksinasjon bør du kontakte lege dersom du tror at du eller barnet ditt kan ha denguefeber, og utvikler noen av følgende symptomer: høy feber, kraftige magesmerter, vedvarende oppkast, rask pust, blødende tannkjøtt, tretthet, rastløshet og blodig oppkast.

Ytterligere beskyttelsestiltak

Du bør ta forholdsregler for å unngå å bli stukket av mygg. Dette inkluderer å bruke insektmidler, ha på beskyttende klær og bruke myggnetting.

Yngre barn

Barn som er under 6 år skal ikke få denne vaksinen.

Andre legemidler eller vaksiner og Dengvaxia

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre vaksiner eller legemidler.

Snakk med lege eller apotek spesielt dersom du bruker noe av følgende:

- legemidler som påvirker kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystemet), som kortikosteroider i høye doser eller cellegift. I så fall vil legen din ikke bruke Dengvaxia før minst 4 uker etter at du har avsluttet behandlingen. Dette er fordi det kan hende at Dengvaxia ikke virker like bra.
- legemidler som heter "immunglobuliner" eller blodprodukter som inneholder immunglobuliner, som blod eller plasma. I så fall vil legen din ikke bruke Dengvaxia før minst 6 uker, og helst ikke før 3 måneder, etter at du har avsluttet behandlingen. Dette er fordi det kan hende at Dengvaxia ikke virker like bra.

Dengvaxia kan gis samtidig som vaksine mot difteri, stivkrampe og kikhoste eller rekombinant human papillomavirusvaksine (HPV). Dersom flere vaksiner skal gis samtidig, skal de gis på forskjellige injeksjonssteder.

Graviditet og amming

Ikke bruk Dengvaxia dersom du eller datteren din er gravid eller ammer. Dersom du eller datteren din:

- er i fertil alder, må dere bruke et sikkert prevensjonsmiddel for å unngå graviditet i minst én måned etter hver dose med Dengvaxia.
- kan være gravid eller planlegger å bli gravid, må dere snakke med lege, apotek eller sykepleier før bruk av Dengvaxia.

Kjøring og bruk av maskiner

Dengvaxia har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Dengvaxia inneholder fenylalanin, natrium og sorbitol

Dengvaxia inneholder 41 mikrogram fenylalanin i hver dose på 0,5 ml. Fenylalanin kan være skadelig for personer med fenylketonuri (PKU), som er en sjelden genetisk sykdom der fenylalanin hoper seg opp fordi kroppen ikke kan fjerne det.

Dengvaxia inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,5 ml dose, og er så godt som natriumfritt.

Dengvaxia inneholder 9,38 milligram sorbitol i hver dose på 0,5 ml.

3. Hvordan du bruker Dengvaxia

Tidligere denguefeberinfeksjon må bekreftes med en test, enten dokumentert i sykdomshistorien eller utført før vaksinasjon.

Dengvaxia gis av lege eller sykepleier som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon) i overarmen. Det skal ikke injiseres i en blodåre.

Du eller barnet ditt vil få 3 injeksjoner på 0,5 ml - én hver 6. måned.

- Den første injeksjonen vil settes på valgt eller bestemt dato.
- Den andre injeksjonen gis 6 måneder etter første injeksjon.
- Den tredje injeksjonen gis 6 måneder etter andre injeksjon.

Dengvaxia bør brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

Instruksjoner til helsepersonell for hvordan vaksinen skal klargjøres er inkludert på slutten av pakningsvedlegget.

Dersom du eller barnet ditt går glipp av en injeksjon med Dengvaxia

- Dersom du eller barnet ditt går glipp av en planlagt injeksjon, vil legen bestemme når den glemte injeksjonen skal gis. Det er viktig at du eller barnet ditt følger instruksjonene fra lege, apotek eller sykepleier angående oppfølgingsinjeksjonene.
- Dersom du glemmer eller ikke kan komme tilbake til avtalt tid, snakk med lege, apotek eller sykepleier.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Dengvaxia forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaksjoner

Dersom noen av disse symptomene oppstår etter at du har forlatt stedet hvor du eller barnet ditt fikk en injeksjon, **kontakt lege umiddelbart**:

- vanskeligheter med å puste
- blålig farge på tungen eller leppene
- utslett
- hevelse i ansikt eller hals
- lavt blodtrykk som forårsaker svimmelhet eller besvimelse
- plutselig og alvorlig sykdomsfølelse eller ubehag med et fall i blodtrykket som forårsaker svimmelhet og bevissthetstap, rask hjerterytme samtidig med vanskeligheter med å puste.

Disse tegnene eller symptomene (anafylaktiske reaksjoner) utvikler seg vanligvis raskt etter at injeksjonen er satt og mens du eller barnet ditt fortsatt er på klinikken eller legekantoret. De kan også oppstå svært sjelden etter å ha fått enhver vaksine (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer).

Andre alvorlige bivirkninger

For noen personer som ikke har hatt en infeksjon med denguevirus før vaksinasjonen, kan det være økt risiko for en mer alvorlig denguefeber som kan føre til sykehusinnleggelse dersom de senere blir stukket av en mygg som er infisert med dengue. Denne økte risikoen vil hovedsakelig oppstå i løpet av det tredje året etter den første injeksjonen.

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger forekom i kliniske studier hos barn, ungdom og voksne. De fleste bivirkningene oppsto innen 3 dager etter injeksjon med Dengvaxia.

Svært vanlige: (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- muskelsmerter (myalgi)
- generell sykdomsfølelse (uvelhet)
- svakhet (asteni)
- reaksjoner på injeksjonsstedet: smerter og rødhet (erytem)
- feber.

Vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet: blåmerke (hematom), hevelse og kløe (pruritus)

Mindre vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- infeksjoner i nese eller hals (øvre luftveier)
- smerter eller hevelse i nese eller svelg (nasofaryngitt)
- svimmelhet
- sår hals
- hoste
- kvalme
- oppkast

- utslett
- nakkesmerter
- kuldeskjelvinger
- hard hud på injeksjonsstedet (indurasjon på injeksjonsstedet)
- blødning på injeksjonsstedet

Svært sjeldne: (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- allergiske reaksjoner

Ytterligere bivirkninger hos voksne:

Mindre vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- hovne lymfekjertler (lymfadenopati)
- munntørrhet
- leddsmerter (artralgi)
- varme på injeksjonsstedet
- utmattelse (fatigue)

Ytterligere bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom (fra 6 til og med 17 år):

Sjeldne: (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- rennende nese (rhinoré)
- kløende utslett (elveblest)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Dengvaxia

Oppbevar Dengvaxia utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Dengvaxia etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar vaksinen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Etter utblanding (rekonstituering) med den medfølgende oppløsningsvæsken, bør produktet brukes umiddelbart.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dengvaxia

- Etter rekonstituering inneholder én dose (0,5 ml): 4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀* av hver serotype av kimært gulfeberdenguevirus** (1, 2, 3 og 4) (levende, svekket).
* CCID₅₀: 50 % infeksjonsdose i cellekultur.
** Produsert i Vero-celler ved rekombinant DNA teknologi. Dette produktet inneholder genmodifiserte organismer (GMOer).
- Andre innholdsstoffer er: essensielle aminosyrer inkludert fenylalanin, ikke-essensielle aminosyrer, argininhydroklorid, sukrose, trehalosedihydrat, sorbitol (E420), trometamol, urea, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker og saltsyre og natriumhydroksid til justering av pH.

Hvordan Dengvaxia ser ut og innholdet i pakningen

Dengvaxia er et pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon. Dengvaxia kommer som et pulver i et endosehetteglass og en oppløsningsvæske i en ferdigfylt endosesprøyte (0,5 ml) med 2 separate kanyler eller uten kanyle. Pulveret og oppløsningsvæsken skal blandes sammen før bruk.

Dengvaxia er tilgjengelig i pakninger på 1 eller 10. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Pulveret er et hvitt, homogent, frysetørket pulver med mulig nedsunken bunn (mulig ringformet kake).

Oppløsningsvæsken (0,4 % natriumkloridoppløsning) er en klar og fargeløs oppløsning.

Etter rekonstituering med den medfølgende oppløsningsvæsken, er Dengvaxia en klar, fargeløs væske med mulig tilstedeværelse av hvite til gjennomskinnelige partikler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

Tilvirker:

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

eller

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 20
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	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.r.l. Tel.: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Genzyme Europe B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	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 00 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

- Som med alle vaksiner til injeksjon må hensiktsmessig medisinsk behandling og overvåking alltid være lett tilgjengelig i tilfelle anafylaktisk reaksjon etter administrering av Dengvaxia.
- Dengvaxia skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte.
- Dengvaxia skal ikke under noen omstendigheter administreres ved intravaskulær injeksjon.
- Immunisering bør utføres ved subkutan (s.c.) injeksjon, fortrinnsvis i overarmen i deltamuskelområdet.
- Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før, enhver vaksinasjon som en psykogen respons på injeksjon med en kanyle. Prosedyrer bør være på plass for å forhindre fallskader og for å håndtere besvimelsesreaksjoner.

Rekonstituering og håndtering av endosepakningen

Dengvaxia må rekonstitueres før administrering.

Dengvaxia rekonstitueres ved å overføre all oppløsningsvæsken (0,4 % natriumkloridoppløsning) som følger med i den ferdigfylte sprøyten med blå etikett over i hetteglasset med frysetørket pulver med gulgrønn flip-off-hette.

1. Sett en steril kanyle på den ferdigfylte sprøyten for å overføre oppløsningsvæsken. Kanylen må festes godt på sprøyten ved å vri den på med en kvart omdreining.
2. Overfør hele innholdet i den ferdigfylte sprøyten over i hetteglasset med pulveret.
3. Rystes forsiktig til pulveret er fullstendig oppløst.

Suspensjonen bør inspiseres visuelt før administrering. Etter rekonstituering er Dengvaxia en klar, fargeløs væske med mulig tilstedeværelse av hvite til gjennomskinnelige partikler (av endogen natur).

Etter fullstendig oppløsning trekkes en dose på 0,5 ml rekonstituert suspensjon opp i den samme sprøyten. For injeksjon bør det settes en ny steril kanyle på sprøyten.

Kontakt med desinfeksjonsmidler bør unngås siden de kan inaktivere vaksinens virus.

Etter rekonstituering med den medfølgende oppløsningsvæsken, må Dengvaxia brukes umiddelbart.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Dengvaxia, pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i flerdosehetteglass tetravalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt blir vaksinert. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Denne vaksinen er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi den videre til andre.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Dengvaxia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Dengvaxia
3. Hvordan du bruker Dengvaxia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dengvaxia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dengvaxia er og hva det brukes mot

Dengvaxia er en vaksine. Den brukes for å beskytte deg eller barnet ditt mot denguefeber, som forårsakes av serotype 1, 2, 3 og 4 av dengueviruset. Det inneholder versjoner av disse 4 virusvariantene som har blitt svekket slik at de ikke kan forårsake sykdom.

Dengvaxia gis til voksne, ungdom og barn (fra 6 til 45 år) som har hatt denguevirusinfeksjon tidligere, bekreftet av en test (se også avsnitt 2 og 3).

Dengvaxia bør brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

Hvordan vaksinen virker

Dengvaxia stimulerer kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystemet) til å produsere antistoffer som bidrar til å beskytte mot virusene som forårsaker denguefeber hvis kroppen blir utsatt for dem i fremtiden.

Hva er denguefeber?

Denguefeber er en virusinfeksjon som spres via stikket til en infisert *Aedes*-mygg. Virus fra en infisert person kan spres til andre personer via myggstikk i ca. 4 til 5 dager (maksimum 12 dager) etter at de første symptomene har vist seg. Denguefeber smitter ikke direkte fra person til person.

Denguefeber gir symptomer som inkluderer feber, hodepine, smerte bak øynene, muskel- og leddsmerter, kvalme, oppkast, hovne lymfekjertler eller hudutslett. Symptomene varer vanligvis i 2 til 7 dager. Du kan også ha denguefeber uten å ha symptomer ("asymptomatisk").

Iblant kan denguefeber være så alvorlig at du må legges inn på sykehus, og i sjeldne tilfeller kan det være dødelig. Alvorlig denguefeber kan gi deg høy feber og ethvert av følgende: alvorlige magesmerter, vedvarende oppkast, rask pust, alvorlig blødning, mageblødning, blødende tannkjøtt, tretthetsfølelse, rastløshet, koma, krampeanfallet og organsvikt.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Dengvaxia

For å være sikker på at Dengvaxia er egnet til deg eller barnet ditt, er det viktig at du forteller lege, apotek eller sykepleier om noen av punktene nedenfor gjelder deg eller barnet ditt. Dersom det er noe du ikke forstår, be lege, apotek eller sykepleier forklare det.

Bruk ikke Dengvaxia dersom du eller barnet ditt

- vet at du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdstoffene i Dengvaxia (listet opp i avsnitt 6).
- har hatt en allergisk reaksjon etter å ha tatt Dengvaxia tidligere. Tegn på en allergisk reaksjon kan være kløende utslett, kortpustethet og hevelse i ansikt og tunge.
- har et svekket immunsystem (kroppens naturlige forsvarssystem). Dette kan være på grunn av en genetisk defekt eller hiv-infeksjon.
- bruker et legemiddel som påvirker immunsystemet (som kortikosteroider i høye doser eller cellegift). Legen vil ikke gi deg Dengvaxia før minst 4 uker etter at du har avsluttet behandlingen.
- er gravid eller ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Dersom du eller barnet ditt aldri har hatt en infeksjon med denguevirus før vaksinasjonen, kan du ha økt risiko for en mer alvorlig denguefeber som kan føre til sykehusinnleggelse dersom du senere blir stukket av en mygg som er infisert med dengue.

Før Dengvaxia blir gitt vil lege, apotek eller sykepleier sjekke om du eller barnet ditt har hatt infeksjon med denguevirus tidligere, og vil informere deg om det er nødvendig å ta en test.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Dengvaxia dersom du eller barnet ditt:

- har lett til høy feber eller akutt sykdom. Dengvaxia vil ikke bli gitt før du eller barnet ditt er frisk igjen.
- noen gang har hatt helseproblemer når du har fått en vaksine. Legen din vil nøye vurdere risiko og nytte av vaksinasjonen.
- noen gang har besvimt av en injeksjon. Besvimelse og noen ganger fall kan forekomme (hovedsakelig hos unge) etter, eller noen ganger før, enhver injeksjon med en kanyle.

Reisende

Vaksinasjon anbefales ikke hvis du aldri har bodd et sted hvor denguefeber opptrer regelmessig og du kun planlegger å reise av og til til et område hvor denguefeberinfeksjoner forekommer.

Viktig informasjon om beskyttelsen

Som for enhver vaksine, er det ikke sikker at Dengvaxia beskytter alle som har blitt vaksinert. Du må fortsatt beskytte deg mot myggstikk selv etter at du har blitt vaksinert.

Etter vaksinasjon bør du kontakte lege dersom du tror at du eller barnet ditt kan ha denguefeber, og utvikler noen av følgende symptomer: høy feber, kraftige magesmerter, vedvarende oppkast, rask pust, blødende tannkjøtt, tretthet, rastløshet og blodig oppkast.

Ytterligere beskyttelsestiltak

Du bør ta forholdsregler for å unngå å bli stukket av mygg. Dette inkluderer å bruke insektmidler, ha på beskyttende klær og bruke myggnetting.

Yngre barn

Barn som er under 6 år skal ikke få denne vaksinen.

Andre legemidler eller vaksiner og Dengvaxia

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre vaksiner eller legemidler.

Snakk med lege eller apotek spesielt dersom du bruker noe av følgende:

- legemidler som påvirker kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystemet), som kortikosteroider i høye doser eller cellegift. I så fall vil legen din ikke bruke Dengvaxia før minst 4 uker etter at du har avsluttet behandlingen. Dette er fordi det kan hende at Dengvaxia ikke virker like bra.
- legemidler som heter "immunglobuliner" eller blodprodukter som inneholder immunglobuliner, som blod eller plasma. I så fall vil legen din ikke bruke Dengvaxia før minst 6 uker, og helst ikke før 3 måneder, etter at du har avsluttet behandlingen. Dette er fordi det kan hende at Dengvaxia ikke virker like bra.

Dengvaxia kan gis samtidig som vaksine mot difteri, stivkrampe og kikhoste eller rekombinant human papillomavirusvaksine (HPV). Dersom flere vaksiner skal gis samtidig, skal de gis på forskjellige injeksjonssteder.

Graviditet og amming

Ikke bruk Dengvaxia dersom du eller datteren din er gravid eller ammer. Dersom du eller datteren din:

- er i fertil alder, må dere bruke et sikkert prevensjonsmiddel for å unngå graviditet i minst én måned etter hver dose med Dengvaxia.
- kan være gravid eller planlegger å bli gravid, må dere snakke med lege, apotek eller sykepleier før bruk av Dengvaxia.

Kjøring og bruk av maskiner

Dengvaxia har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Dengvaxia inneholder fenylalanin, natrium og sorbitol

Dengvaxia inneholder 8 mikrogram fenylalanin i hver dose på 0,5 ml. Fenylalanin kan være skadelig for personer med fenylketonuri (PKU), som er en sjelden genetisk sykdom der fenylalanin hoper seg opp fordi kroppen ikke kan fjerne det.

Dengvaxia inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,5 ml dose, og er så godt som natriumfritt.

Dengvaxia inneholder 1,76 milligram sorbitol i hver dose på 0,5 ml.

3. Hvordan du bruker Dengvaxia

Tidligere denguefeberinfeksjon må bekreftes med en test, enten dokumentert i sykdomshistorien eller utført før vaksinasjon.

Dengvaxia gis av lege eller sykepleier som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon) i overarmen. Det skal ikke injiseres i en blodåre.

Du eller barnet ditt vil få 3 injeksjoner på 0,5 ml - én hver 6. måned.

- Den første injeksjonen vil settes på valgt eller bestemt dato.
- Den andre injeksjonen gis 6 måneder etter første injeksjon.
- Den tredje injeksjonen gis 6 måneder etter andre injeksjon.

Dengvaxia bør brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

Instruksjoner til helsepersonell for hvordan vaksinen skal klargjøres er inkludert på slutten av pakningsvedlegget.

Dersom du eller barnet ditt går glipp av en injeksjon med Dengvaxia

- Dersom du eller barnet ditt går glipp av en planlagt injeksjon, vil legen bestemme når den glemte injeksjonen skal gis. Det er viktig at du eller barnet ditt følger instruksjonene fra lege, apotek eller sykepleier angående oppfølgingsinjeksjonene.
- Dersom du glemmer eller ikke kan komme tilbake til avtalt tid, snakk med lege, apotek eller sykepleier.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Dengvaxia forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaksjoner

Dersom noen av disse symptomene oppstår etter at du har forlatt stedet hvor du eller barnet ditt fikk en injeksjon, **kontakt lege umiddelbart**:

- vanskeligheter med å puste
- blålig farge på tungen eller leppene
- utslett
- hevelse i ansikt eller hals
- lavt blodtrykk som forårsaker svimmelhet eller besvimelse
- plutselig og alvorlig sykdomsfølelse eller ubehag med et fall i blodtrykket som forårsaker svimmelhet og bevissthetstap, rask hjerterytme samtidig med vanskeligheter med å puste.

Disse tegnene eller symptomene (anafylaktiske reaksjoner) utvikler seg vanligvis raskt etter at injeksjonen er satt og mens du eller barnet ditt fortsatt er på klinikken eller legekantoret. De kan også oppstå svært sjelden etter å ha fått enhver vaksine (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer).

Andre alvorlige bivirkninger

For noen personer som ikke har hatt en infeksjon med denguevirus før vaksinasjonen, kan det være økt risiko for en mer alvorlig denguefeber som kan føre til sykehusinnleggelse dersom de senere blir stukket av en mygg som er infisert med dengue. Denne økte risikoen vil hovedsakelig oppstå i løpet av det tredje året etter den første injeksjonen.

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger forekom i kliniske studier hos barn, ungdom og voksne. De fleste bivirkningene oppsto innen 3 dager etter injeksjon med Dengvaxia.

Svært vanlige: (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- muskelsmerter (myalgi)
- generell sykdomsfølelse (uvelhet)
- svakhet (asteni)
- reaksjoner på injeksjonsstedet: smerter og rødhet (erytem)
- feber.

Vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet: blåmerke (hematom), hevelse og kløe (pruritus)

Mindre vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- infeksjoner i nese eller hals (øvre luftveier)
- smerte eller hevelse i nese eller svelg (nasofaryngitt)
- svimmelhet
- sår hals
- hoste
- kvalme
- oppkast

- utslett
- nakkesmerter
- kuldeskjelvinger
- hard hud på injeksjonsstedet (indurasjon på injeksjonsstedet)
- blødning på injeksjonsstedet

Svært sjeldne: (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- allergiske reaksjoner

Ytterligere bivirkninger hos voksne:

Mindre vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

-
- hovne lymfekjertler (lymfadenopati)
- munntørrhet
- leddsmerter (artralgi)
- varme på injeksjonsstedet
- utmattelse (fatigue)

Ytterligere bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom (fra 6 til og med 17 år):

Sjeldne: (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- rennende nese (rhinoré)
- kløende utslett (elveblest)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Dengvaxia

Oppbevar Dengvaxia utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Dengvaxia etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar vaksinen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Etter utblanding (rekonstituering) med den medfølgende oppløsningsvæsken, bør produktet brukes innen 6 timer ved oppbevaring ved 2 °C til 8 °C (kjøleskap) og beskyttet mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dengvaxia

- Etter rekonstituering inneholder én dose (0,5 ml): 4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀* av hver serotype av kimært gulfeberdenguevirus** (1, 2, 3 og 4) (levende, svekket).
* CCID₅₀: 50 % infeksjonsdose i cellekultur.
** Produsert i Vero-celler ved rekombinant DNA teknologi. Dette produktet inneholder genmodifiserte organismer (GMOer).
- Andre innholdsstoffer er: essensielle aminosyrer inkludert fenyylalanin, ikke-essensielle aminosyrer, argininhydroklorid, sukrose, trehalosedihydrat, sorbitol (E420), trometamol, urea, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker og saltsyre og natriumhydroksid til justering av pH.

Hvordan Dengvaxia ser ut og innholdet i pakningen

Dengvaxia er et pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon. Dengvaxia kommer som et pulver i et hetteglass med 5 doser og en oppløsningsvæske i et hetteglass med 5 doser (2,5 ml). Pulveret og oppløsningsvæsken skal blandes sammen før bruk.

Dengvaxia er tilgjengelig i pakninger på 5 (hetteglass med vaksine og oppløsningsvæske er pakket i samme eske).

Pulveret er et hvitt, homogent, frysetørket pulver med mulig nedsunken bunn (mulig ringformet kake).

Oppløsningsvæsken (0,9 % natriumkloridoppløsning) er en klar, fargeløs oppløsning.

Etter rekonstituering med den medfølgende oppløsningsvæsken, er Dengvaxia en klar, fargeløs væske med mulig tilstedeværelse av hvite til gjennomskinnelige partikler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

Tilvirker:

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

eller

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359(0) 2 4942 480	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.r.l. Tel.: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Genzyme Europe B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	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 00 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

- Som med alle vaksiner til injeksjon må hensiktsmessig medisinsk behandling og overvåking alltid være lett tilgjengelig i tilfelle anafylaktisk reaksjon etter administrering av Dengvaxia.
- Dengvaxia skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte.
- Dengvaxia skal ikke under noen omstendigheter administreres ved intravaskulær injeksjon.
- Immunisering bør utføres ved subkutan (s.c.) injeksjon, fortrinnsvis i overarmen i deltamuskelområdet.
- Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før, enhver vaksinasjon som en psykogen respons på injeksjon med en kanyle. Prosedyrer bør være på plass for å forhindre fallskader og for å håndtere besvimmelserreaksjoner.

Rekonstituering og håndtering av flerdosepakningen

Dengvaxia må rekonstitueres før administrering.

Dengvaxia rekonstitueres ved å overføre all oppløsningsvæsken (0,9 % natriumkloridoppløsning) som er i 5-dosehetteglasset med mørk grå flip-off-hette over i 5-dosehetteglasset med frysetørket pulver med brun flip-off-hette, ved hjelp av steril sprøyte og kanyle.

1. Bruk en steril sprøyte og kanyle for overføring av oppløsningsvæsken.
2. Overfør hele innholdet i hetteglasset med oppløsningsvæske (mørk grå flip-off-hette) over i hetteglasset med pulveret (brun flip-off-hette).
3. Roter forsiktig til pulveret er fullstendig oppløst.

Suspensjonen bør inspiseres visuelt før administrering. Etter rekonstituering er Dengvaxia en klar, fargeløs væske med mulig tilstedeværelse av hvite til gjennomskinnelige partikler (av endogen natur).

Etter fullstendig oppløsning, trekkes en dose på 0,5 ml rekonstituert suspensjon opp i en steril sprøyte. En ny steril sprøyte og kanyle bør brukes for opptrekking av hver av de 5 dosene. Anbefalt kanylestørrelse er 23G eller 25G.

Før hver injeksjon skal den rekonstituerte suspensjonen roteres forsiktig på nytt.

Kontakt med desinfeksjonsmidler bør unngås siden de kan inaktivere vaksinens virus.

Dengvaxia skal brukes innen 6 timer etter rekonstituering med den medfølgende oppløsningsvæsken.

Påbegynte flerdosehetteglass skal oppbevares ved 2 °C-8 °C (kjøleskap) og beskyttet mot lys.

Enhver rest av vaksine skal kastes etter vaksinasjonssesjonen eller 6 timer etter rekonstituering, avhengig av hva som inntreffer først.

Et delvis oppbrukt flerdosehetteglass må kastes umiddelbart dersom:

- Prosedyre for steril opptrekking av dose ikke har blitt fulgt.
- En ny steril sprøyte og kanyle ikke ble brukt til rekonstituering eller opptrekking av tidligere doser.
- Det er mistanke om at hetteglasset kan være kontaminert.
- Det er synlige tegn på kontaminering, som forandret utseende.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.