

BILAGA 1
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Dengvaxia, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
tetraivalent denguevaccin (levande, försvagat)

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter beredning innehåller en dos (0,5 ml):

Chimäriskt gula febern-denguevirus serotyp 1 (levande, försvagat)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dos**
Chimäriskt gula febern-denguevirus serotyp 2 (levande, försvagat)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dos**
Chimäriskt gula febern-denguevirus serotyp 3 (levande, försvagat)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dos**
Chimäriskt gula febern-denguevirus serotyp 4 (levande, försvagat)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dos**

*Framställt i Veroceller med rekombinant DNA-teknik. Denna produkt innehåller genmodifierade organismer (GMO).

**CCID₅₀: 50 % infektiös dos i cellkultur.

Hjälpämnen med känd effekt: (se avsnitt 4.4)

Fenylalanin.....41 mikrogram

Sorbitol.....9,38 milligram

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

Före beredning är vaccinet ett vitt, homogent, frystorkat pulver med eventuell sammandragning vid basen (eventuellt en ringformad kaka).

Vätskan är en klar och färglös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dengvaxia är avsett för att förebygga denguefeber som orsakas av denguevirusserotyperna 1, 2, 3 och 4 hos personer i åldern 6 till 45 år som haft en tidigare dengueinfektion bekräftad med test (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Dengvaxia ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Barn och vuxna i åldern 6 till 45 år

Vaccinationsschemat består av 3 injektioner med en beredd dos (0,5 ml) för administrering med 6 månaders mellanrum.

Boosterdos

Mervärdet av och lämplig tidpunkt för boosterdos(er) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1.

Pediatrisk population yngre än 6 år

Dengvaxia ska inte användas av barn yngre än 6 år (se avsnitt 4.4 och 4.8). Säkerheten och effekten hos barn yngre än 6 år har inte fastställts (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Administreringsätt

Dengvaxia ska endast administreras till individer som haft en tidigare dengueinfektion. Tidigare dengueinfektion ska bekräftas med ett test. Testet ska antingen vara dokumenterat i patientjournalen sedan tidigare eller utföras före vaccinationen (se avsnitt 4.4).

Immuniseringen ska utföras genom subkutan injektion, helst i överarmen i området kring deltoïdmuskeln.

Injicera inte intravaskulärt.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller efter tidigare administrering av Dengvaxia eller ett vaccin som innehåller samma innehållsämnen.
- Personer med medfödd eller förvärvad cellmedierad immunbrist, inklusive immunhämmande behandlingar såsom kemoterapi eller höga doser av systemiska kortikosteroider (t.ex. 20 mg eller 2 mg/kg av prednison i 2 veckors tid eller längre) inom 4 veckor före vaccinationen.
- Personer med symtomatisk hivinfektion eller asymtomatisk hivinfektion förknippad med tecken på nedsatt immunfunktion.
- Gravida kvinnor (se avsnitt 4.6).
- Ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet

Tillbörlig medicinsk behandling och övervakning ska alltid finnas tillgänglig i händelse av en anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Spetsstrycken på de förfyllda sprutorna innehåller ett derivat av naturgummi (latex), som kan framkalla allergiska reaktioner hos individer som är känsliga för latex.

Samtidig sjukdom

Administrering av Dengvaxia ska senareläggas vid måttlig eller svår febersjukdom eller akut sjukdom.

Synkope

Synkope (svimningsanfall) kan ske till följd av, eller även före, alla vaccinationer som en psykogen respons på nålinjektion. Rutiner bör finnas på plats för att förebygga skador vid svimning och för att hantera svimningsreaktioner.

Screening före vaccination för tidigare dengueinfektion

Personer som inte tidigare smittats med denguevirus bör inte vaccineras på grund av att en ökad risk för denguefeber som kräver sjukhusvård och kliniskt svår denguefeber har observerats under långtidssäkerhetsuppföljningen av de pivotala kliniska prövningarna hos vaccinerade personer som inte tidigare smittats (se avsnitt 4.8).

Om ingen dokumentation av tidigare denguevirusinfektion förekommer måste tidigare denguevirusinfektion bekräftas genom test innan vaccination kan genomföras (se avsnitt 4.2). För att undvika vaccination av personer med felaktigt positiva serotestresultat ska endast testmetoder med tillräcklig specificitet och korsreaktivitet på basis av lokal sjukdomsepidemiologi användas enligt officiella rekommendationer.

I icke-endemiska områden eller under förhållanden där det är låg risk för smitta ska användningen av vaccinet begränsas till individer som har hög sannolikhet för exponering för dengue i framtiden. Ju lägre andelen sanna positiva serotestresultat desto högre är risken för felaktigt positiva serotestresultat oavsett vilken testmetod som används för att fastställa serostatusen för dengue. Därför ska test före vaccination och vaccination endast begränsas till individer med hög sannolikhet för tidigare dengueinfektion (t.ex. individer som tidigare bott i eller ofta besökt endemiska områden). Målet är att minska risken för felaktigt positiva testresultat.

Särskilda populationer

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under minst en månad efter varje dos (se avsnitt 4.6).

Resande

Det finns inga kliniska data som stöder vaccination av personer som bor i icke-endemiska områden med låg sannolikhet för tidigare dengueinfektion och som endast då och då reser till endemiska områden. Därför rekommenderas inte vaccination av dessa individer.

Vaccinationsskydd

Det är möjligt att Dengvaxia inte framkallar en skyddande effekt hos alla som vaccineras. Det rekommenderas att man fortsätter med personliga skyddsåtgärder mot myggbett även efter vaccination.

Dengvaxia innehåller fenylalanin, natrium och sorbitol

Dengvaxia innehåller 41 mikrogram fenylalanin per 0,5 ml dos. Fenylalanin kan vara skadligt för personer med fenylketonuri (PKU), en sällsynt ärftlig sjukdom som leder till ansamling av fenylalanin i kroppen, eftersom kroppen inte kan eliminera det ordentligt.

Dengvaxia innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,5 ml dos, d.v.s. näst intill ”natriumfritt”.

Dengvaxia innehåller 9,38 mg sorbitol per 0,5 ml dos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Personer som behandlas med immunglobuliner eller blodprodukter som innehåller immunglobuliner, såsom blod eller plasma, rekommenderas att vänta i minst 6 veckor och helst i 3 månader efter att behandlingen avslutats innan Dengvaxia administreras, för att undvika neutralisering av de försvagade virusen i vaccinet.

Dengvaxia ska inte administreras till personer som får immunhämmande behandlingar så som kemoterapi eller höga doser av systemiska kortikosteroider inom 4 veckor före vaccination (se avsnitt 4.3).

Användning med andra vacciner

Dengvaxia har utvärderats i en klinisk prövning om samtidig användning med Tdap (tetanustoxoid, reducerad difteritoxoid och acellulärt pertussisvaccin, adsorberat) (629 prövningsdeltagare i åldern 9 till 60 år som var dengueseropositiva före behandling). Ett likvärdigt (non-inferior) humoralt immunsvaret på alla Tdap-antigener uppnåddes vid samtidig administrering av Tdap-boosterdos och den första dosen av Dengvaxia jämfört med sekventiell administrering, när svaret utvärderades 28 dagar efter Tdap-boosterdosen hos dengueseropositiva prövningsdeltagare. Hos dengueseropositiva prövningsdeltagare gav den första dosen av Dengvaxia ett liknande immunsvaret (med avseende på geometriska medeltitrar [GMT] och seropositivitetsgrad) mot alla 4 dengueserotyper både i gruppen med samtidig administrering och gruppen med sekventiell administrering.

Dengvaxia har utvärderats i två kliniska prövningar med bivalenta och tetravalenta HPV-vacciner (humant papillomvirusvaccin, rekombinant) (305 prövningsdeltagare i åldern 9–14 år som var dengueseropositiva före behandling och 197 prövningsdeltagare i åldern 9–13 år som var dengueseropositiva före behandling). Likvärdigheten (non-inferiority) av det humoral immunsvaret på bivalenta och tetravalenta HPV-vacciner och Dengvaxia kunde inte utvärderas 28 dagar efter den sista injektionen, eftersom antalet lämpliga prövningsdeltagare var begränsat.

Immunogenicitetsanalyserna i gruppen med samtidig administrering och i gruppen med sekventiell administrering är enbart deskriptiva.

Det bivalenta HPV-vaccinet visade liknande GMT-värden både i gruppen med samtidig och sekventiell administrering och GMT-kvoten mellan grupperna (samtidig/sekventiell administrering) var nära 1 för både HPV-16 och HPV-18. GMT-kvoten mellan grupperna (samtidig/sekventiell) var nära 1 för alla 4 dengueserotyper.

För det tetravalenta HPV-vaccinet var GMT-kvoten mellan grupperna (samtidig/sekventiell administrering) nära 1 för HPV-6, nära 0,80 för HPV-11, HPV-16 och HPV-18. GMT-kvoten mellan grupperna (samtidig/sekventiell administrering) var nära 1 för serotyperna 1 och 4 och nära 0,80 för serotyperna 2 och 3.

Den kliniska relevansen av dessa observationer är inte känd.

Det fanns ingen evidens på en ökad reaktogenicitet eller förändring i säkerhetsprofilen för vaccinerna när Tdap eller HPV-vacciner administrerades samtidigt med Dengvaxia i någon av dessa studier.

Om Dengvaxia ges vid samma tillfälle som ett annat injicerbart vaccin, ska vaccinerna alltid ges på olika injektionsställen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Det finns begränsad mängd data från användningen av Dengvaxia i gravida kvinnor. Dessa data är otillräckliga för att dra slutsatser om frånvaron av eventuella effekter av Dengvaxia på graviditet, fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födseln.

Dengvaxia är ett levande försvagat vaccin och är därför kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under minst en månad efter varje dos.

Amning

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter relaterade till amning.

Det finns mycket begränsad erfarenhet av utsöndring av denguevirus i bröstmjolk.

Dengvaxia är ett levande försvagat vaccin, och det finns endast begränsad mängd data från användning av Dengvaxia i ammande kvinnor efter godkännande för försäljning. Därför är vaccinet kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det har inte utförts några specifika studier av fertilitet.

Djurstudier visade inga direkta eller indirekta skadliga effekter för fertiliteten hos hondjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dengvaxia har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 45 år är de vanligaste rapporterade biverkningarna oavsett serostatus för denguefeber före vaccination var huvudvärk (51 %), smärta vid injektionsstället (49 %), illamående (41 %), muskelsmärta (41 %), asteni (32 %) och feber (14 %).

Biverkningar förekom inom 3 dagar efter vaccination, förutom feber, som uppkom inom 14 dagar efter injektionen. Biverkningarna var vanligtvis lindriga till måttliga och kortvariga (0 till 3 dagar).

Systemiska biverkningar verkade vara mindre vanliga efter den andra och tredje injektionen av Dengvaxia jämfört med den första.

Allergiska och anafylaktiska reaktioner har rapporterats mycket sällan.

Generellt observerades samma biverkningar, men mer sällan, hos dengueseropositiva prövningsdeltagare.

Lista över biverkningar i tabellformat

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$ till $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1000$ till $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Biverkningar som rapporterats inom 28 dagar efter injektionerna (oavsett ordningsnummer) under kliniska studier med prövningsdeltagare i åldern 6 till 45 år från en reaktogenicitetsundergrupp med 1 492 vuxna och 4 434 barn samt biverkningar som observerats under kommersiell användning presenteras i tabell 1 för barn i åldern 6 till 17 år och i tabell 2 för vuxna i åldern 18 till 45 år.

Tabell 1: Biverkningar som observerats under kliniska prövningar och rapporterats under kommersiell användning hos barn (i åldern 6 till 17 år)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Infektioner i övre luftvägarna
	Sällsynta	Nasofaryngit
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Allergiska inklusive anafylaktiska reaktioner*
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Sällsynta	Yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Rinorré Hosta Halsont (orofaryngeal smärta)
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Kräkningar
	Sällsynta	Illamående
Hud och subkutan vävnad		
	Sällsynta	Hudutslag Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskelsmärta
	Sällsynta	Nacksmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Sjukdomskänsla Asteni Feber Reaktioner vid injektionsstället (smärta, erytem)
	Vanliga	Svullnad vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Reaktioner vid injektionsstället (klåda, förhårdnad (induration), blödning, hematom)
	Sällsynta	Frossa

* Biverkningar som rapporterats spontant

Tabell 2: Biverkningar som observerats under kliniska prövningar och rapporterats under kommersiell användning hos vuxna (i åldern 18 till 45 år)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Infektioner i övre luftvägarna Inflammation i näsa och svalg (nasofaryngit)
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Lymfkörtelförstoring (lymfadenopati)
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Allergiska inklusive anafylaktiska reaktioner*
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga:	Ont i halsen (orofaryngeal smärta) Hosta
Mag-tarmkanalen	Mindre vanliga:	Illamående Kräkningar Muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga:	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskelsmärta
	Mindre vanliga	Nacksmärta Ledsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Smärta vid injektionsstället Sjukdomskänsla Asteni
	Vanliga	Feber Reaktioner vid injektionsstället (erytem, hematom, svullnad, klåda)
	Mindre vanliga	Reaktioner vid injektionsstället (förhårdnad (induration), värmekänsla) Trötthet Frossa
	Sällsynta	Blödning vid injektionsstället

* Biverkningar som rapporterats spontant

Denguefeber som krävt sjukhusvård och/eller varit kliniskt svår enligt uppgifter från långtidssäkerhetsuppföljningen

I en explorativ analys baserad på långtidsuppföljning med början från den första injektionen i tre effektstudier observerades en ökad risk för att vaccinerade som inte tidigare smittats av denguefeber skulle drabbas av dengue som krävde sjukhusvård, inklusive kliniskt svår dengue (främst hemorragisk denguefeber av grad 1 eller grad 2 [WHO 1997]). Data från de pivotala kliniska prövningarna visar att hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år, som inte tidigare har infekterats av dengue var risken av svåra fall av denguefeber under 6 års uppföljning högre i vaccinerad grupp än i icke vaccinerad i samma åldersgrupp. Bedömningar från långtidspanalysen indikerar att risken ökade främst från och med år 3 efter den första injektionen.

Denna riskökning observerades inte hos personer som tidigare smittats av denguevirus (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Pediatrisk data hos personer i åldern 6 till 17 år

I pediatrika populationer observerades feber och erytem vid injektionsstället oftare (mycket vanligt) än hos vuxna (vanliga).

Fall av nässelutslag (sällsynta) rapporterades bara hos personer i åldern 6 till 17 år (inga hos vuxna).

Pediatrika data hos personer under 6 år, dvs. utanför åldersindikationen

I reaktogenicitetsundergruppen med personer under 6 år ingår 2 192 personer i följande kategorier: 1 287 personer under 2 års ålder och 905 personer i åldern 2 till 5 år.

I motsats till personer över 6 år, rapporterades det hos personer i ålder 2 till 5 år svullnad vid injektionsstället oftare (frekvens: mycket vanlig), och ytterligare biverkningar rapporterades (frekvens: mindre vanliga): makulopapulärt utslag och minskad aptit.

Hos personer i åldern 2 till 5 år, som inte tidigare smittats av denguefeber, visade data från långtidssäkerhetsuppföljningen en ökad risk för att drabbas av denguefeber som krävde sjukhusvård och kliniskt svår denguefeber hos vaccinerade personer jämfört icke vaccinerade personer (se avsnitt 4.4).

Hos personer under 2 års ålder var de vanligaste rapporterade biverkningarna efter Dengvaxia-injektioner (oavsett ordningsnummer) feber, irritabilitet, aptitförlust, onormalt gråtande och ömhet vid injektionsstället.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner, virala vacciner, ATC-kod: J07BX/ ännu ej tilldelad

Verkningsmekanism

Dengvaxia innehåller levande försvagade virus. Efter administrering förökar sig virusen lokalt och framkallar neutraliserande antikroppar och cellulära immunsvår mot de fyra denguevirusserotyperna (se detaljerad information nedan i undersektion Immunogenicitet).

Klinisk effekt

Den kliniska effekten av Dengvaxia undersöktes i 3 studier: en stödjande fas IIb-effektstudie (CYD23) i Thailand och två pivotala storskaliga fas III-effektstudier, CYD14 i Asien (Indonesien, Malaysia, Filippinerna, Thailand, Vietnam) och CYD15 i Latinamerika (Brasilien, Colombia, Honduras, Mexiko, Puerto Rico).

I fas IIb-studien randomiserades totalt 4 002 prövningsdeltagare i åldern 4 till 11 år i grupper som fick Dengvaxia eller kontrollvaccin, oavsett tidigare dengueinfektion. Av dessa var 3 285 prövningsdeltagare i åldern 6 till 11 år (2 184 i vaccingruppen och 1 101 i kontrollgruppen).

I de två pivotala fas III-studierna (CYD14 och CYD15) randomiserades totalt ungefär 31 000 prövningsdeltagare i åldern 2 till 16 år i grupper som fick antingen Dengvaxia eller placebo, oavsett tidigare dengueinfektion. Av dessa var 19 107 prövningsdeltagare som fick Dengvaxia (5 193 i CYD14 och 13 914 i CYD15) och 9 538 prövningsdeltagare som fick placebo (2 598 i CYD14 och 6 940 i CYD15) i åldern 6 till 16 år.

Vid inledningen av CYD14- och CYD15-prövningarna varierade seroprevalensen för denguefeber för hela populationen vid forskningsklinikerna från 52,8 % till 81,1 % i CYD14 (Asien och öarna i Stilla havet) och 55,7 % till 92,7 % i CYD15 (Latinamerika).

Effekten bedömdes under en aktiv fas på 25 månader under vilken övervakningen var utformad för att upptäcka ett så stort antal fall av symtomatisk virologiskt bekräftad denguefall (VCD) som möjligt, oavsett svårighetsgrad. Den aktiva detekteringen av symtomatiska denguefall inleddes samma dag som den första injektionen gavs och pågick i minst 13 månader efter den tredje injektionen.

För det primära effektmåttet jämfördes incidensen för symtomatiska virologiskt bekräftade denguefall som uppkommit under en 12-månadersperiod, med början 28 dagar efter den tredje injektionen, mellan vaccinet och kontrollgruppen.

Explorativa analyser av vaccineffekt i enlighet med dengueserostatus med neutraliseringstestet Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT₅₀, neutraliserande test för plackreduktion) före behandling (före den första injektionen) utfördes i immunogenicitetsundergrupperna med 2 000 prövningsdeltagare i CYD14 och CYD15 och 300 prövningsdeltagare i CYD23. Av de 2 580 prövningsdeltagarna i åldrarna 6 till 16 år som var dengueseropositiva före behandling i denna undergrupp (cirka 80 %), fick 1 729 vaccinet (656 i CYD14 och 1 073 i CYD15) och 851 fick placebo (339 i CYD14 och 512 i CYD15) (se även underavsnitt Immunogenicitet).

Data över klinisk effekt för personer i åldern 6 till 16 år i endemiska områden, oavsett serostatus före behandling

Resultaten för vaccineffekten (VE) enligt det primära effektmåttet (symtomatiska fall av virologiskt bekräftat denguefall som uppkommer under 25-månadersperioden efter den första dosen hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år (oavsett serostatus före behandling) visas i tabell 3 för studierna CYD14, CYD15 och CYD23.

Tabell 3: VE mot symtomatiska fall (VCD under 25-månadersperioden efter den första dosen) orsakade av någon av de 4 serotyperna, hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år (oavsett serostatus före behandling).

	CYD14		CYD15		CYD23		Pooled CYD14+CYD15		Pooled* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp
Fall / person- år	166/10 352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
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: antal deltagare per prövning

Fall: antal prövningsdeltagare med minst en symtomatisk virologiskt bekräftad episod av dengue inom den avsedda perioden.

Personår: summan av åren som prövningsdeltagarna befinner sig i riskzonen under studieperioden.

KI: konfidensintervall

*Sammalagda resultat av CYD14, CYP15 och CYP23 måste tolkas med försiktighet på grund av skillnader i testet för att bekräfta denguefeber och skillnader i definitionen av akut febril sjukdom mellan CYD14/15 och CYD23.

Hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år demonstrerades effekten av Dengvaxia mot symtomatiska virologiskt bekräftade denguefall som orsakats av någon av de fyra serotyperna i alla tre studierna, CYD14, CYD15 och CYD23 (se tabell 3).

Data över klinisk effekt för prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år i endemiska områden, seropositiva för dengue före behandling

VE mot symtomatiska fall av VCD hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år

I tabell 4 visas resultaten för vaccineffekt (VE) enligt explorativa analyser av de symtomatiska fall av virologiskt bekräftade denguefall, som uppkom under 25-månadersperioden efter den första dosen hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år, vilka var seropositiva före behandling. Resultat från immunogenicitetsundergruppen från prövningarna CYD14, CYD15 och CYD23.

Tabell 4: VE mot symtomatiska fall av VCD under 25-månadersperioden efter den första dosen på grund av vilken som helst av de 4 serotyperna hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år (dengueseropositiva före behandling)

	CYD14		CYD15		CYD23		Sammanlagda CYD14+CYD15		Sammanlagda * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp
Fall / personår	12/1 320	25/671	8/2 116	23/994	2/248	5/114	20/3 436	48/1 665	22/3 684	53/1 779
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: antal prövningsdeltagare per prövning

Fall: antal prövningsdeltagare med minst en symtomatisk virologiskt bekräftad episod av dengue inom den avsedda perioden.

Personår: summan av åren som prövningsdeltagarna befinner sig i riskzonen under studieperioden

KI: Konfidensintervall

Ej beräknade: Ej beräknade (frånvaron av fall i vaccingrupp och kontrollgrupp gör att det inte går att beräkna varken VE eller KI)

*Sammanlagda resultat av CYD14, CYD15 och CYD23 måste tolkas med försiktighet på grund av skillnader i testet för att bekräfta denguefeber och skillnader i definitionen av akut febril sjukdom mellan CYD14/15 och CYD23.

De fyra serotyperna bidrog till den totala vaccineffekten (VE). Data är begränsade eftersom immunstatusen endast samlades in från en begränsad undergrupp av provningsdeltagare. Vaccineffekten mot symptomatiska virologiskt bekräftade denguefall på grund av serotyp 1 [76,8 (46,1; 90,0)] och serotyp 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] tenderar vara lägre jämfört med serotyp 3 [89,6 (63,7; 97,0)] och serotyp 4 [96,5 (73,4; 99,5)] under 25-månadersperioden efter den första dosen hos provningsdeltagare i åldern 6 till 16 år som var seropositiva före behandling (immunogenicitetsundergruppen i CYD14, CYD15 och CYD23).

Effekten tenderar vara något lägre hos barn i åldern 6 till 8 år jämfört med barn i åldern 9 till 16 år.

Vaccineffekt mot allvarlig virologiskt bekräftad dengue och virologiskt bekräftad dengue som krävde sjukhusvård

Hos provningsdeltagare i åldern 6 till 16 år som var dengueseropositiva före behandling (immunogenicitetsundergruppen) rapporterades under 25-månadersperioden efter den första injektionen i kontrollgruppen två kliniskt svåra fall av virologiskt bekräftad dengue i CYD14 och ett fall i CYD15, jämfört med inga fall i vaccingruppen. I kontrollgruppen rapporterades åtta fall av virologiskt bekräftad dengue som krävde sjukhusvård i CYD14 jämfört med ett fall i vaccingruppen och två fall av virologiskt bekräftad dengue som krävde sjukhusvård i CYD15, jämfört med inga fall i vaccingruppen. På grund av det låga antalet fall i immunogenicitetsundergruppen kan inga entydiga tolkningar av datan göras.

Effekten utvärderades i endemiska områden med måttlig till hög risk för smitta. Skyddsnivån kan nödvändigtvis inte extrapoleras till andra epidemiologiska situationer.

Data över klinisk effekt för provningsdeltagare i åldern 17 till 45 år i endemiska områden

Ingen klinisk effektstudie har utförts hos provningsdeltagare i åldern 17 till 45 år bosatta i endemiska områden. Den kliniska effekten av vaccinet är baserad på en tillämpning av tidigare immunogenicitetsdata (se nedan avsnitt *Immunogenicitetsdata för provningsdeltagare i åldern 18 till 45 år i endemiska områden*).

Långtidsskydd

Begränsade data tyder på en trend för minskad effekt över tid. Under de senaste två åren av uppföljning (år 5 och 6) efter den initiala dosen var vaccineffekten mot symptomatisk virologiskt bekräftad dengue (immunogenicitetsundergrupp, sammanlagda resultat av CYD14 + CYD15) var 14,6 % (95 % KI: -74,7; 58,3) hos provningsdeltagare i åldern 6 till 16 år med tidigare dengueinfektion. Effektens varaktighet kan variera enligt den epidemiologiska situationen.

Immunogenicitet

Inget immunologiskt gränsvärde för skydd har fastställts. Under den kliniska utvecklingen samlades uppgifter om immunogenicitet in från sammanlagt 7262 prövningsdeltagare i åldern 9 månader till 60 år som fick minst en injektion av vaccinet.

Av dessa prövningsdeltagare fick sammanlagt 3 498 prövningsdeltagare i åldern 6 till 45 år immuna mot dengue från endemiska områden minst en injektion av Dengvaxia. Majoriteten av prövningsdeltagarna var i åldern 6 till 17 år (n = 2 836)

Under den kliniska utvecklingen mättes neutraliserande antikroppstiter för varje serotyp med neutraliseringstestet Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT, neutraliserande test för plackreduktion) och angavs som geometriska medeltiter (GMT, geometric mean titer).

I de följande tabellerna definierades serostatusen för denguefeber före behandling (före den första injektionen) som följer:

- Seropositivitet för denguefeber om PRNT₅₀-titern ≥ 10 [1/dilution] (den lägre gränsen för kvantifieringen, LLOQ) mot minst en serotyp.
- Seronegativitet för denguefeber om PRNT₅₀-titern < den lägre gränsen för kvantifieringen mot någon av de 4 serotyperna.

Immunogenicitetsdata för prövningsdeltagare i åldern 6 till 8 år i endemiska områden

GMT före behandling och 28 dagar efter dos 3 hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 8 år i CYD14 visas i tabell 5.

Tabell 5: Immunogenicitet hos dengueseropositiva prövningsdeltagare i åldern 6 till 8 år i CYD14 i endemiska områden

Studie	N	Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
		Före dos 1 GMT (95 % KI)	Efter dos 3 GMT (95 % KI)	Före dos 1 GMT (95 % KI)	Efter dos 3 GMT (95 % KI)	Före dos 1 GMT (95 % KI)	Efter dos 3 GMT (95 % KI)	Före dos 1 GMT (95 % KI)	Efter dos 3 GMT (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: antal prövningsdeltagare med tillgängligt antikroppstiter för det relevanta effektmåttet

Dengueseropositiva prövningsdeltagare med titer över eller på samma nivå som den lägre gränsen för kvantifiering (LLOQ, lower limit of quantification) mot minst en dengueserotyp före behandling

KI: Konfidensintervall

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

Immunogenicitetsdata för prövningsdeltagare i åldern 9 till 17 år i endemiska områden

GMT före behandling och 28 dagar efter dos 3 hos prövningsdeltagare i åldern 9 till 16 år i CYD14 och CYD15 visas i tabell 6.

Tabell 6: Immunogenicitet för dengueseropositiva prövningsdeltagare i åldern 9 till 16 år från endemiska områden i CYD14 och CYD15

Studie	N	Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
		Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)
CYD15	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: antal prövningsdeltagare med tillgängligt antikroppstiter för det relevanta effektmåttet

Dengueseropositiva prövningsdeltagare med titer över eller på samma nivå som den lägre gränsen för kvantifiering (LLOQ, lower limit of quantification) mot minst en dengueserotyp före behandling

KI: Konfidensintervall

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

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

Immunogenicitetsdata för prövningsdeltagare i åldern 18 till 45 år i endemiska områden

Immunogeniciteten hos den färdiga formuleringen av CYD-denguefebevaccinet hos vuxna i åldern 18 till 45 år i endemiska områden bedömdes i 3 studier som alla genomfördes i Asien-Stillahavsregionen (CYD22 i Vietnam, CYD29 i Singapore och CYD47 i Indien).

GMT före behandling och 28 dagar efter dos 3 hos prövningsdeltagare i åldern 18 till 45 år visas i tabell 7.

Tabell 7: Immunogenicitet för dengueseropositiva prövningsdeltagare i åldern 18 till 45 år från endemiska områden

Studie	N	Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
		Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1 626)	437 (240; 797)	937 (586; 1 499)	192 (117; 313)	482 (357; 651)	86,5 (41,2; 182)	387 (253; 591)
CYD28	66	59,8 (36,8; 97,4)	235 (135; 409)	67,1 (40,9; 110)	236 (144; 387)	48,4 (32,9; 71,0)	239 (166; 342)	22,1 (14,7; 33,4)	211 (155; 287)
CYD47	109	324 (236; 445)	688 (524; 901)	363 (269; 490)	644 (509; 814)	394 (299; 519)	961 (763; 1 211)	80,7 (613; 106)	413 (331; 516)

N: antal prövningsdeltagare med tillgängligt antikroppstiter för det relevanta effektmåttet

Dengueseropositiva prövningsdeltagare med titer över eller på samma nivå som den lägre gränsen för kvantifiering (LLOQ, lower limit of quantification) mot minst en dengueserotyp före behandling

KI: Konfidensintervall

CYD28: Lågendemiskt land

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapore; CYD47: Indien

Kombination av effektdata är baserad på tidigare presenterad tillgänglig data och resultaten som helhet. Immunogenicitetsdata tillgänglig från studier hos vuxna i åldern 18 till 45 år i endemiska områden visar att efter den tredje injektionen är GMT-nivåerna för alla serotyper i allmänhet högre hos vuxna än hos barn och unga i CYD14- och CYD15-studier. Därför förväntas ett skydd hos vuxna i endemiska områden, även om den egentliga omfattningen av effekten jämfört med den som observerats hos barn och ungdomar inte är känd.

Antikropparnas långtidsvaraktighet

GMT-nivåerna kvarstod efter dos 3 upp till 5 år hos provningsdeltagare i åldern 6 år eller äldre i CYD14 och CYD15. År 5 efter den tredje injektionen var GMT-nivåerna fortfarande högre jämfört med GMT-nivåerna före vaccination trots en minskning av GMT-nivåerna för alla 4 serotyperna jämfört med GMT-nivåerna efter dos 3. GMT-nivåerna beror på ålder och serostatus för dengue före behandling.

Effekten av booster dosen utvärderades hos provningsdeltagare i åldern 9 till 50 år bosatta i endemiska områden efter 3-dos schemat (CYD63, CYD64, CYD65). Ingen eller måttlig övergående ökning i neutraliserande Ab-titrar observerades efter booster dosen. Effekten på booster dosen varierade mellan serotyper och studier. Orsaken till avsaknad av/begränsad effekt av booster dosen av Dengvaxia är oklar vad gäller mekanismer och kliniska implikationer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga farmakokinetiska studier av Dengvaxia har utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk säkerhetsdata visade inga särskilda risker för människa orsakade av toxicitet vid upprepad dosering, inklusive undersökning av lokal tolerans, samt effekter på utveckling och reproduktionseffekter. En studie av fördelning och virusutsöndring fann ingen utsöndring av Dengvaxia-RNA och därmed ingen risk för spridning till miljön eller smitta från vaccinerade individer. En neurovirulensstudie har visat att CYD-denguevaccinet inte är neurotoxiskt.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Essentiella aminosyror, inklusive fenylalanin

Icke-essentiella aminosyror

Argininhydroklorid

Sackaros

Trehalosdihydrat

Sorbitol (E420)

Trometamol

Urea

Klorvätesyra och natriumhydroxid för justering av pH

Vätska:

Natriumklorid

Vatten för injektioner

6.2 Inkompatibiliteter

Dengvaxia får inte blandas med något annat vaccin eller läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter beredning med vätskan som tillhandahålls i förpackningen måste läkemedlet användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får inte frysas.

Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- Pulver (1 dos) i injektionsflaska (av glas typ I), med en propp (butylgummi) och ett löstagbart lock (aluminium, polypropylen) + 0,5 ml vätska i förfylld spruta (av glas typ I) med en kolvpropp (butylgummi) och ett spets skydd (elastomer) med 2 separata nålar.

Förpackning med 1 eller 10 doser.

- Pulver (1 dos) i injektionsflaska (av glas typ I), med en propp (butylgummi) och ett löstagbart lock (aluminium, polypropylen) + 0,5 ml vätska i förfylld spruta (av glas typ I) med en kolvpropp (butylgummi) och spets skydd (elastomer).

Förpackning med 1 eller 10 doser.

Spets skydden på de förfyllda sprutorna innehåller ett derivat av naturgummi (latex).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Undvik kontakt med desinfektionsmedel - de kan inaktivera virusen i vaccinet.

Dengvaxia måste beredas före administrering.

Dengvaxia bereds genom att all vätska (natriumkloridlösning, 0,4 %) som tillhandahålls i den förfyllda sprutan med blå etikett överförs till injektionsflaskan med frystorkat pulver med gulgrönt löstagbart lock.

1. Fäst en steril nål i den förfyllda sprutan för att föra över vätskan. Nålen måste fästas ordentligt på sprutan genom att vrida den ett kvarts varv.
2. För över hela innehållet från den förfyllda sprutan till injektionsflaskan med pulver.
3. Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst.

Suspensionen ska inspekteras visuellt före administrering. Efter beredning är Dengvaxia en klar, färglös vätska som eventuellt innehåller vita eller genomskinliga partiklar (av endogen natur).

Efter fullständig upplösning ska en 0,5 ml dos av den beredda suspensionen dras upp i samma spruta. För injektionen ska sprutans nål bytas mot en ny, steril nål.

Efter beredning med vätskan som tillhandahålls måste Dengvaxia användas omedelbart.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 december 2018

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDELTS NAMN

Dengvaxia, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i flerdosbehållare
tetraivalent denguevaccin (levande, försvagat)

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter beredning innehåller en dos (0,5 ml):

Chimäriskt gula febern-denguevirus serotyp 1 (levande, försvagat)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dos**
Chimäriskt gula febern-denguevirus serotyp 2 (levande, försvagat)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dos**
Chimäriskt gula febern-denguevirus serotyp 3 (levande, försvagat)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dos**
Chimäriskt gula febern-denguevirus serotyp 4 (levande, försvagat)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dos**

*Framställt i Veroceller med rekombinant DNA-teknik. Denna produkt innehåller genmodifierade organismer (GMO).

**CCID₅₀: 50 % infektiös dos i cellkultur.

Hjälpämnen med känd effekt: (se avsnitt 4.4)

Fenylalanin.....8 mikrogram

Sorbitol.....1,76 milligram

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

Före beredning är vaccinet ett vitt, homogent, frystorkat pulver med eventuell sammandragning vid basen (eventuellt en ringformad kaka).

Vätskan är en klar och färglös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dengvaxia är avsett för att förebygga denguefeber som orsakas av denguevirusserotyperna 1, 2, 3 och 4 hos personer i åldern 6 till 45 år som haft en tidigare dengueinfektion bekräftad med test (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Dengvaxia ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Barn och vuxna i åldern 6 till 45 år

Vaccinationsschemat består av 3 injektioner med en beredd dos (0,5 ml) för administrering med 6 månaders mellanrum.

Boosterdos

Mervärdet av och lämplig tidpunkt för boosterdos(er) har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1.

Pediatrisk population yngre än 6 år

Dengvaxia ska inte användas av barn yngre än 6 år (se avsnitt 4.4 och 4.8). Säkerheten och effekten hos barn yngre än 6 år har inte fastställts (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Administreringssätt

Dengvaxia ska endast administreras till individer som haft en tidigare dengueinfektion. Tidigare dengueinfektion ska bekräftas med ett test. Testet ska antingen vara dokumenterat i patientjournalen sedan tidigare eller utföras före vaccinationen (se avsnitt 4.4).

Immuniseringen ska utföras genom subkutan injektion, helst i överarmen i området kring deltoïdmuskeln.

Injicera inte intravaskulärt.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller efter tidigare administrering av Dengvaxia eller ett vaccin som innehåller samma innehållsämnen.
- Personer med medfödd eller förvärvad cellmedierad immunbrist, inklusive immunhämmande behandlingar såsom kemoterapi eller höga doser av systemiska kortikosteroider (t.ex. 20 mg eller 2 mg/kg av prednison i 2 veckors tid eller längre) inom 4 veckor före vaccinationen.
- Personer med symtomatisk hivinfektion eller asymtomatisk hivinfektion förknippad med tecken på nedsatt immunfunktion.
- Gravida kvinnor (se avsnitt 4.6).
- Ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet

Tillbörlig medicinsk behandling och övervakning ska alltid finnas tillgänglig i händelse av en anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Samtidig sjukdom

Administrering av Dengvaxia ska senareläggas vid måttlig eller svår febersjukdom eller akut sjukdom.

Synkope

Synkope (svimningsanfall) kan ske till följd av, eller även före, alla vaccinationer som en psykogen respons på nålinjektion. Rutiner bör finnas på plats för att förebygga skador vid svimning och för att hantera svimningsreaktioner.

Screening före vaccination för tidigare dengueinfektion

Personer som inte tidigare smittats med denguevirus bör inte vaccineras på grund av att en ökad risk för denguefeber som kräver sjukhusvård och kliniskt svår denguefeber har observerats under långtidssäkerhetsuppföljningen av de kliniska prövningarna hos vaccinerade personer som inte tidigare smittats (se avsnitt 4.8).

Om ingen dokumentation av tidigare denguevirusinfektion förekommer måste tidigare denguevirusinfektion bekräftas genom test innan vaccination kan genomföras (se avsnitt 4.2). För att undvika vaccination av personer med felaktigt positiva serotestresultat ska endast testmetoder med tillräcklig specificitet och korsreaktivitet på basis av lokal sjukdomsepidemiologi användas enligt officiella rekommendationer.

I icke-endemiska områden eller under förhållanden där det är låg risk för smitta ska användningen av vaccinet begränsas till individer som har hög sannolikhet för exponering för dengue i framtiden. Ju lägre andelen sanna positiva serotestresultat desto högre är risken för felaktigt positiva serotestresultat oavsett vilken testmetod som används för att fastställa serostatusen för dengue. Därför ska test före vaccination och vaccination endast begränsas till individer med hög sannolikhet för tidigare dengueinfektion (t.ex. individer som tidigare bott i eller ofta besökt endemiska områden). Målet är att minska risken för felaktigt positiva testresultat.

Särskilda populationer

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under minst en månad efter varje dos (se avsnitt 4.6).

Resande

Det finns inga kliniska data som stöder vaccination av personer som bor i icke-endemiska områden med låg sannolikhet för tidigare dengueinfektion och som endast då och då reser till endemiska områden. Därför rekommenderas inte vaccination av dessa individer.

Vaccinationsskydd

Det är möjligt att Dengvaxia inte framkallar en skyddande effekt hos alla som vaccineras. Det rekommenderas att man fortsätter med personliga skyddsåtgärder mot myggbett även efter vaccination.

Dengvaxia innehåller fenylalanin, natrium och sorbitol

Dengvaxia innehåller 8 mikrogram fenylalanin per 0,5 ml dos. Fenylalanin kan vara skadligt för personer med fenylketonuri (PKU), en sällsynt ärftlig sjukdom som leder till ansamling av fenylalanin i kroppen, eftersom kroppen inte kan eliminera det ordentligt.

Dengvaxia innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,5 ml dos, d.v.s. näst intill ”natriumfritt”.

Dengvaxia innehåller 1,76 mg sorbitol per 0,5 ml dos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Personer som behandlas med immunglobuliner eller blodprodukter som innehåller immunglobuliner, såsom blod eller plasma, rekommenderas att vänta i minst 6 veckor och helst i 3 månader efter att behandlingen avslutats innan Dengvaxia administreras, för att undvika neutralisering av de försvagade virusen i vaccinet.

Dengvaxia ska inte administreras till personer som får immunhämmande behandlingar så som kemoterapi eller höga doser av systemiska kortikosteroider inom 4 veckor före vaccination (se avsnitt 4.3).

Användning med andra vacciner

Dengvaxia har utvärderats i en klinisk prövning om samtidig användning med Tdap (tetanustoxoid, reducerad difteritoxoid och acellulärt pertussisvaccin, adsorberat) (629 prövningsdeltagare i åldern 9 till 60 år som var dengueseropositiva före behandling). Ett likvärdigt (non-inferior) humoralt immunsvaret på alla Tdap-antigener uppnåddes vid samtidig administrering av Tdap-boosterdos och den första dosen av Dengvaxia jämfört med sekventiell administrering, när svaret utvärderades 28 dagar efter Tdap-boosterdosen hos dengueseropositiva prövningsdeltagare. Hos dengueseropositiva prövningsdeltagare gav den första dosen av Dengvaxia ett liknande immunsvaret (med avseende på geometriska medeltitrar [GMT] och seropositivitetsgrad) mot alla 4 dengueserotyper både i gruppen med samtidig administrering och gruppen med sekventiell administrering.

Dengvaxia har utvärderats i två kliniska prövningar med bivalenta och tetravalenta HPV-vacciner (humant papillomvirusvaccin, rekombinant) (305 prövningsdeltagare i åldern 9–14 år som var dengueseropositiva före behandling och 197 prövningsdeltagare i åldern 9–13 år som var dengueseropositiva före behandling). Likvärdigheten (non-inferiority) av det humoral immunsvaret på bivalenta och tetravalenta HPV-vacciner och Dengvaxia kunde inte utvärderas 28 dagar efter den sista injektionen, eftersom antalet lämpliga prövningsdeltagare var begränsat. Immunogenicitetsanalyserna i gruppen med samtidig administrering och i gruppen med sekventiell administrering är enbart deskriptiva.

Det bivalenta HPV-vaccinet visade liknande GMT-värden både i gruppen med samtidig och sekventiell administrering och GMT-kvoten mellan grupperna (samtidig/sekventiell administrering) var nära 1 för både HPV-16 och HPV-18. GMT-kvoten mellan grupperna (samtidig/sekventiell) var nära 1 för alla 4 dengueserotyper.

För det tetravalenta HPV-vaccinet var GMT-kvoten mellan grupperna (samtidig/sekventiell administrering) nära 1 för HPV-6, nära 0,80 för HPV-11, HPV-16 och HPV-18. GMT-kvoten mellan grupperna (samtidig/sekventiell administrering) var nära 1 för serotyperna 1 och 4 och nära 0,80 för serotyperna 2 och 3.

Den kliniska relevansen av dessa observationer är inte känd.

Det fanns ingen evidens på en ökad reaktogenicitet eller förändring i säkerhetsprofilen för vaccinerna när Tdap eller HPV-vacciner administrerades samtidigt med Dengvaxia i någon av dessa studier.

Om Dengvaxia ges vid samma tillfälle som ett annat injicerbart vaccin, ska vaccinerna alltid ges på olika injektionsställen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Det finns begränsad mängd data från användningen av Dengvaxia i gravida kvinnor. Dessa data är otillräckliga för att dra slutsatser om frånvaron av eventuella effekter av Dengvaxia på graviditet, fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födseln.

Dengvaxia är ett levande försvagat vaccin och är därför kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under minst en månad efter varje dos.

Amning

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter relaterade till amning.

Det finns mycket begränsad erfarenhet av utsöndring av denguevirus i bröstmjolk.

Dengvaxia är ett levande försvagat vaccin, och det finns endast begränsad mängd data från användning av Dengvaxia i ammande kvinnor efter godkännande för försäljning. Därför är vaccinet kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det har inte utförts några specifika studier av fertilitet.

Djurstudier visade inga direkta eller indirekta skadliga effekter för fertiliteten hos hondjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dengvaxia har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 45 år är de vanligaste rapporterade biverkningarna oavsett serostatus för denguefeber före vaccination var huvudvärk (51 %), smärta vid injektionsstället (49 %), illamående (41 %), muskelsmärta (41 %), asteni (32 %) och feber (14 %).

Biverkningar förekom inom 3 dagar efter vaccination, förutom feber, som uppkom inom 14 dagar efter injektionen. Biverkningarna var vanligtvis lindriga till måttliga och kortvariga (0 till 3 dagar).

Systemiska biverkningar verkade vara mindre vanliga efter den andra och tredje injektionen av Dengvaxia jämfört med den första.

Allergiska och anafylaktiska reaktioner har rapporterats mycket sällan.

Generellt observerades samma biverkningar, men mer sällan, hos dengueseropositiva prövningsdeltagare.

Lista över biverkningar i tabellformat

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga: $\geq 1/10$
- Vanliga: $\geq 1/100$ till $< 1/10$
- Mindre vanliga: $\geq 1/1000$ till $< 1/100$
- Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$
- Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Biverkningar som rapporterats inom 28 dagar efter injektionerna (oavsett ordningsnummer) under kliniska studier med prövningsdeltagare i åldern 6 till 45 år från en reaktogenicitetsundergrupp med 1 492 vuxna och 4 434 barn samt biverkningar som observerats under kommersiell användning presenteras i tabell 1 för barn i åldern 6 till 17 år och i tabell 2 för vuxna i åldern 18 till 45 år.

Tabell 1: Biverkningar som observerats under kliniska prövningar och rapporterats under kommersiell användning hos barn (i åldern 6 till 17 år)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Infektioner i övre luftvägarna
	Sällsynta	Nasofaryngit
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Allergiska inklusive anafylaktiska reaktioner*
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Sällsynta	Yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Rinorré Hosta Halsont (orofaryngeal smärta)
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Kräkningar
	Sällsynta	Illamående
Hud och subkutan vävnad		
	Sällsynta	Hudutslag Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskelsmärta
	Sällsynta	Nacksmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Sjukdomskänsla Asteni Feber Reaktioner vid injektionsstället (smärta, erytem)
	Vanliga	Svullnad vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Reaktioner vid injektionsstället (klåda, förhårdnad (induration), blödning, hematom)
	Sällsynta	Frossa

* Biverkningar som rapporterats spontant

Tabell 2: Biverkningar som observerats under kliniska prövningar och rapporterats under kommersiell användning hos vuxna (i åldern 18 till 45 år)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Infektioner i övre luftvägarna Inflammation i näsa och svalg (nasofaryngit)
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Lymfkörtelförstoring (lymfadenopati)
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Allergiska inklusive anafylaktiska reaktioner*
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga:	Ont i halsen (orofaryngeal smärta) Hosta
Mag-tarmkanalen	Mindre vanliga:	Illamående Kräkningar Muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga:	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskelsmärta
	Mindre vanliga	Nacksmärta Ledsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Smärta vid injektionsstället SjukdomskänslaAsteni
	Vanliga	Feber Reaktioner vid injektionsstället (erytem, hematom, svullnad, klåda)
	Mindre vanliga	Reaktioner vid injektionsstället (förhårdnad (induration), värmekänsla) Trötthet Frossa
	Sällsynta	Blödning vid injektionsstället

* Biverkningar som rapporterats spontant

Denguefeber som krävt sjukhusvård och/eller varit kliniskt svår enligt uppgifter från långtidssäkerhetsuppföljningen

I en explorativ analys baserad på långtidsuppföljning med början från den första injektionen i tre effektstudier observerades en ökad risk för att vaccinerade som inte tidigare smittats av denguefeber skulle drabbas av dengue som krävde sjukhusvård, inklusive kliniskt svår dengue (främst hemorragisk denguefeber av grad 1 eller grad 2 [WHO 1997]). Data från de pivotala kliniska prövningarna visar att hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år, som inte tidigare har infekterats av dengue var risken av svåra fall av denguefeber under 6 års uppföljning högre i vaccinerad grupp än i icke vaccinerad i samma åldersgrupp. Bedömningar från långtidsanalysen indikerar att risken ökade främst från och med år 3 efter den första injektionen.

Denna riskökning observerades inte hos personer som tidigare smittats av denguevirus (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

Pediatrik data hos personer i åldern 6 till 17 år

I pediatrika populationer observerades feber och erytem vid injektionsstället oftare (mycket vanligt) än hos vuxna (vanliga).

Fall av nässelutslag (sällsynta) rapporterades bara hos personer i åldern 6 till 17 år (inga hos vuxna).

Pediatrika data hos personer under 6 år, dvs. utanför åldersindikationen

I reaktogenicitetsundergruppen med personer under 6 år ingår 2 192 personer i följande kategorier: 1 287 personer under 2 års ålder och 905 personer i åldern 2 till 5 år.

I motsats till personer över 6 år, rapporterades det hos personer i ålder 2 till 5 år svullnad vid injektionsstället oftare (frekvens: mycket vanlig), och ytterligare biverkningar rapporterades (frekvens: mindre vanliga): , makulopapulärt utslag och minskad aptit.

Hos personer i åldern 2 till 5 år, som inte tidigare smittats av denguefeber, visade data från långtidssäkerhetsuppföljningen en ökad risk för att drabbas av denguefeber som krävde sjukhusvård och kliniskt svår denguefeber hos vaccinerade personer jämfört icke vaccinerade personer (se avsnitt 4.4).

Hos personer under 2 års ålder var de vanligaste rapporterade biverkningarna efter Dengvaxia-injektioner (oavsett ordningsnummer) feber, irriterabilitet, aptitförlust, onormalt gråtande och ömhet vid injektionsstället.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner, virala vacciner, ATC-kod: J07BX/ ännu ej tilldelad

Verkningsmekanism

Dengvaxia innehåller levande försvagade virus. Efter administrering förökar sig virusen lokalt och framkallar neutraliserande antikroppar och cellulära immunsvaret mot de fyra denguevirusserotyperna (se detaljerad information nedan i undersektion Immunogenicitet).

Klinisk effekt

Den kliniska effekten av Dengvaxia undersöktes i 3 studier: en stödjande fas IIb-effektstudie (CYD23) i Thailand och två pivotala storskaliga fas III-effektstudier, CYD14 i Asien (Indonesien, Malaysia, Filippinerna, Thailand, Vietnam) och CYD15 i Latinamerika (Brasilien, Colombia, Honduras, Mexiko, Puerto Rico).

I fas IIb-studien randomiserades totalt 4 002 provningsdeltagare i åldern 4 till 11 år i grupper som fick Dengvaxia eller kontrollvaccin, oavsett tidigare dengueinfektion. Av dessa var 3 285 provningsdeltagare i åldern 6 till 11 år (2 184 i vaccingruppen och 1 101 i kontrollgruppen).

I de två pivotala fas III-studierna (CYD14 och CYD15) randomiserades totalt ungefär 31 000 provningsdeltagare i åldern 2 till 16 år i grupper som fick antingen Dengvaxia eller placebo, oavsett tidigare dengueinfektion. Av dessa var 19 107 provningsdeltagare som fick Dengvaxia (5 193 i CYD14 och 13 914 i CYD15) och 9 538 provningsdeltagare som fick placebo (2 598 i CYD14 och 6 940 i CYD15) i åldern 6 till 16 år.

Vid inledningen av CYD14- och CYD15-prövningarna varierade seroprevalensen för denguefeber för hela populationen vid forskningsklinikerna från 52,8 % till 81,1 % i CYD14 (Asien och öarna i Stilla havet) och 55,7 % till 92,7 % i CYD15 (Latinamerika).

Effekten bedömdes under en aktiv fas på 25 månader under vilken övervakningen var utformad för att upptäcka ett så stort antal fall av symtomatisk virologiskt bekräftad denguefall (VCD) som möjligt, oavsett svårighetsgrad. Den aktiva detekteringen av symtomatiska denguefall inleddes samma dag som den första injektionen gavs och pågick i 13 månader efter den tredje injektionen.

För det primära effektmåttet jämfördes incidensen för symtomatiska virologiskt bekräftade denguefall som uppkommit under en 12-månadersperiod, med början 28 dagar efter den tredje injektionen, mellan vaccinet och kontrollgruppen.

Explorativa analyser av vaccineffekt i enlighet med dengueserostatus med neutraliseringstestet Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT₅₀, neutraliserande test för plackreduktion) före behandling (före den första injektionen) utfördes i immunogenicitetsundergrupperna med 2 000 prövningsdeltagare i CYD14 och CYD15 och 300 prövningsdeltagare i CYD23. Av de 2 580 prövningsdeltagarna i åldrarna 6 till 16 år som var dengueseropositiva före behandling i denna undergrupp (cirka 80 %), fick 1 729 vaccinet (656 i CYD14 och 1 073 i CYD15) och 851 fick placebo (339 i CYD14 och 512 i CYD15) (se även underavsnitt Immunogenicitet).

Data över klinisk effekt för personer i åldern 6 till 16 år i endemiska områden, oavsett serostatus före behandling

Resultaten för vaccineffekten (VE) enligt det primära effektmåttet (symtomatiska fall av virologiskt bekräftat denguefall som uppkommer under 25-månadersperioden efter den första dosen hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år (oavsett serostatus före behandling) visas i tabell 3 för studierna CYD14, CYD15 och CYD23.

Tabell 3: VE mot symtomatiska fall (VCD under 25-månadersperioden efter den första dosen) orsakade av någon av de 4 serotyperna, hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år (oavsett serostatus före behandling).

	CYD14		CYD15		CYD23		Pooled CYD14+CYD15		Pooled* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp
Fall / person- år	166/10 352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
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: antal deltagare per provning

Fall: antal prövningsdeltagare med minst en symtomatisk virologiskt bekräftad episod av dengue inom den avsedda perioden.

Personår: summan av åren som prövningsdeltagarna befinner sig i riskzonen under studieperioden.

KI: konfidensintervall

*Sammalagda resultat av CYD14, CYP15 och CYP23 måste tolkas med försiktighet på grund av skillnader i testet för att bekräfta denguefeber och skillnader i definitionen av akut febril sjukdom mellan CYD14/15 och CYD23.

Hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år demonstrerades effekten av Dengvaxia mot symtomatiska virologiskt bekräftade denguefall som orsakats av någon av de fyra serotyperna i alla tre studierna, CYD14, CYD15 och CYD23 (se tabell 3).

Data över klinisk effekt för prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år i endemiska områden, seropositiva för dengue före behandling

VE mot symtomatiska fall av VCD hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år

I **tabell 4** visas resultaten för vaccineffekt (VE) enligt explorativa analyser av de symtomatiska fall av virologiskt bekräftade denguefall, som uppkom under 25-månadersperioden efter den första dosen hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år, vilka var seropositiva före behandling. Resultat från immunogenicitetsundergruppen från prövningarna CYD14, CYD15 och CYD23.

Tabell 4: VE mot symtomatiska fall av VCD under 25-månadersperioden efter den första på grund av vilken som helst av de 4 serotyperna hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år (dengueseropositiva före behandling)

	CYD14		CYD15		CYD23		Sammanlagda CYD14+CYD15		Sammanlagda * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp	Vaccin- grupp	Kontroll- grupp
Fall / personår	12/1 320	25/671	8/2 116	23/994	2/248	5/114	20/3 436	48/1 665	22/3 684	53/1 779
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: antal prövningsdeltagare per prövning

Fall: antal prövningsdeltagare med minst en symtomatisk virologiskt bekräftad episod av dengue inom den avsedda perioden.

Personår: summan av åren som prövningsdeltagarna befinner sig i riskzonen under studieperioden

KI: Konfidensintervall

Ej beräknade: Ej beräknade (frånvaron av fall i vaccingrupp och kontrollgrupp gör att det inte går att beräkna varken VE eller KI)

*Sammanlagda resultat av CYD14, CYD15 och CYD23 måste tolkas med försiktighet på grund av skillnader i testet för att bekräfta denguefeber och skillnader i definitionen av akut febril sjukdom mellan CYD14/15 och CYD23.

De fyra serotyperna bidrog till den totala vaccineffekten (VE). Data är begränsade eftersom immunstatusen före behandling endast samlades in från en begränsad undergrupp av prövningsdeltagare. Vaccineffekten mot symtomatiska virologiskt bekräftade denguefall på grund av serotyp 1 [76,8 (46,1; 90,0)] och serotyp 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] tenderar vara lägre jämfört med serotyp 3 [89,6 (63,7; 97,0)] och serotyp 4 [96,5 (73,4; 99,5)] under 25-månadersperioden efter den första dosen hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år som var seropositiva före behandling (immunogenicitetsundergruppen i CYD14, CYD15 och CYD23).

Effekten tenderar vara något lägre hos barn i åldern 6 till 8 år jämfört med barn i åldern 9 till 16 år.

Vaccineffekt mot allvarlig virologiskt bekräftad dengue och virologiskt bekräftad dengue som krävde sjukhusvård

Hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år som var dengueseropositiva före behandling (immunogenicitetsundergruppen) rapporterades under 25-månadersperioden efter den första injektionen i kontrollgruppen två kliniskt svåra fall av virologiskt bekräftad dengue i CYD14 och ett fall i CYD15, jämfört med inga fall i vaccingruppen. I kontrollgruppen rapporterades åtta fall av virologiskt bekräftad dengue som krävde sjukhusvård i CYD14 jämfört med ett fall i vaccingruppen

och två fall av virologiskt bekräftad dengue som krävde sjukhusvård i CYD15, jämfört med inga fall i vaccingruppen.

På grund av det låga antalet fall i immunogenicitetsundergruppen kan inga entydiga tolkningar av datan göras.

Effekten utvärderades i endemiska områden med måttlig till hög risk för smitta. Skyddsnivån kan nödvändigtvis inte extrapoleras till andra epidemiologiska situationer.

Data över klinisk effekt för prövningsdeltagare i åldern 17 till 45 år i endemiska områden

Ingen klinisk effektstudie har utförts hos prövningsdeltagare i åldern 17 till 45 år bosatta i endemiska områden. Den kliniska effekten av vaccinet är baserad på en tillämpning av tidigare immunogenicitetsdata (se nedan avsnitt *Immunogenicitetsdata för prövningsdeltagare i åldern 18 till 45 år i endemiska områden*).

Långtidsskydd

Begränsade data tyder på en trend för minskad effekt över tid. Under de senaste två åren av uppföljning (år 5 och 6) efter den initiala dosen var vaccineffekten mot symptomatisk virologiskt bekräftad dengue (immunogenicitetsundergrupp, sammanlagda resultat av CYD14 + CYD15) var 14,6 % (95 % KI: -74,7; 58,3) hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 16 år med tidigare dengueinfektion. Effektens varaktighet kan variera enligt den epidemiologiska situationen.

Immunogenicitet

Inget immunologiskt gränsvärde för skydd har fastställts. Under den kliniska utvecklingen samlades uppgifter om immunogenicitet in från sammanlagt cirka 7262 prövningsdeltagare i åldern 9 månader till 60 år som fick minst en injektion av vaccinet.

Av dessa prövningsdeltagare fick sammanlagt 3 498 prövningsdeltagare i åldern 6 till 45 år immuna mot dengue från endemiska områden minst en injektion av Dengvaxia. Majoriteten av prövningsdeltagarna var i åldern 6 till 17 år (n = 2 836)

Under den kliniska utvecklingen mättes neutraliserande antikroppstiter för varje serotyp med neutraliseringstestet Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT, neutraliserande test för plackreduktion) och angavs som geometriska medeltiter (GMT, geometric mean titer).

I de följande tabellerna definierades serostatusen för denguefeber före behandling (före den första injektionen) som följer:

- Seropositivitet för denguefeber om PRNT₅₀-titern ≥ 10 [1/dilution] (den lägre gränsen för kvantifieringen, LLOQ) mot minst en serotyp.
- Seronegativitet för denguefeber om PRNT₅₀-titern $<$ den lägre gränsen för kvantifieringen mot någon av de 4 serotyperna.

Immunogenicitetsdata för prövningsdeltagare i åldern 6 till 8 år i endemiska områden

GMT före behandling och 28 dagar efter dos 3 hos prövningsdeltagare i åldern 6 till 8 år i CYD14 visas i tabell 5.

Tabell 5: Immunogenicitet hos dengueseropositiva prövningsdeltagare i åldern 6 till 8 år i CYD14 i endemiska områden

Studie	N	Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
		Före dos 1 GMT (95 % KI)	Efter dos 3 GMT (95 % KI)	Före dos 1 GMT (95 % KI)	Efter dos 3 GMT (95 % KI)	Före dos 1 GMT (95 % KI)	Efter dos 3 GMT (95 % KI)	Före dos 1 GMT (95 % KI)	Efter dos 3 GMT (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: antal prövningsdeltagare med tillgängligt antikroppstiter för det relevanta effektmåttet

Dengueseropositiva prövningsdeltagare med titer över eller på samma nivå som den lägre gränsen för kvantifiering (LLOQ, lower limit of quantification) mot minst en dengueserotyp före behandling

KI: Konfidensintervall

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

Immunogenicitetsdata för prövningsdeltagare i åldern 9 till 17 år i endemiska områden

GMT före behandling och 28 dagar efter dos 3 hos prövningsdeltagare i åldern 9 till 16 år i CYD14 och CYD15 visas i tabell 6.

Tabell 6: Immunogenicitet för dengueseropositiva prövningsdeltagare i åldern 9 till 16 år från endemiska områden i CYD14 och CYD15

Studie	N	Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
		Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)
CYD15	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: antal prövningsdeltagare med tillgängligt antikroppstiter för det relevanta effektmåttet

Dengueseropositiva prövningsdeltagare med titer över eller på samma nivå som den lägre gränsen för kvantifiering (LLOQ, lower limit of quantification) mot minst en dengueserotyp före behandling

KI: Konfidensintervall

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

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

Immunogenicitetsdata för prövningsdeltagare i åldern 18 till 45 år i endemiska områden

Immunogeniciteten hos den färdiga formuleringen av CYD-denguefebevaccinet hos vuxna i åldern 18 till 45 år i endemiska områden bedömdes i 3 studier som alla genomfördes i Asien-Stillahavsregionen (CYD22 i Vietnam, CYD29 i Singapore och CYD47 i Indien).

GMT före behandling och 28 dagar efter dos 3 hos prövningsdeltagare i åldern 18 till 45 år visas i tabell 7.

Tabell 7: Immunogenicitet för dengueseropositiva prövningsdeltagare i åldern 18 till 45 år från endemiska områden

Studie	N	Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
		Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Före injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1 626)	437 (240; 797)	937 (586; 1 499)	192 (117; 313)	482 (357; 651)	86,5 (41,2; 182)	387 (253; 591)
CYD28	66	59,8 (36,8; 97,4)	235 (135; 409)	67,1 (40,9; 110)	236 (144; 387)	48,4 (32,9; 71,0)	239 (166; 342)	22,1 (14,7; 33,4)	211 (155; 287)
CYD47	109	324 (236; 445)	688 (524; 901)	363 (269; 490)	644 (509; 814)	394 (299; 519)	961 (763; 1 211)	80,7 (613; 106)	413 (331; 516)

N: antal prövningsdeltagare med tillgängligt antikroppstiter för det relevanta effektmåttet

Dengueseropositiva prövningsdeltagare med titer över eller på samma nivå som den lägre gränsen för kvantifiering (LLOQ, lower limit of quantification) mot minst en dengueserotyp före behandling

KI: Konfidensintervall

CYD28: Lågendemiskt land

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapore; CYD47: Indien

Kombination av effektdata är baserad på tidigare presenterad tillgänglig data och resultaten som helhet. Immunogenicitetsdata tillgänglig från studier hos vuxna i åldern 18 till 45 år i endemiska områden visar att efter den tredje injektionen är GMT-nivåerna för alla serotyper i allmänhet högre hos vuxna än hos barn och unga i CYD14- och CYD15-studier. Därför förväntas ett skydd hos vuxna i endemiska områden, även om den egentliga omfattningen av effekten jämfört med den som observerats hos barn och ungdomar inte är känd.

Antikropparnas långtidsvaraktighet

GMT-nivåerna kvarstod efter dos 3 upp till 5 år hos provningsdeltagare i åldern 6 år eller äldre i CYD14 och CYD15. År 5 efter den tredje injektionen var GMT-nivåerna fortfarande högre jämfört med GMT-nivåerna före vaccination trots en minskning av GMT-nivåerna för alla 4 serotyperna jämfört med GMT-nivåerna efter dos 3. GMT-nivåerna beror på ålder och serostatus för dengue före behandling.

Effekten av booster dosen utvärderades hos provningsdeltagare i åldern 9 till 50 år bosatta i endemiska områden efter 3-dos schemat (CYD63, CYD64, CYD65). Ingen eller måttlig övergående ökning i neutraliserande Ab-titrar observerades efter booster dosen. Effekten på booster dosen varierade mellan serotyper och studier. Orsaken till avsaknad av/begränsad effekt av booster dosen av Dengvaxia är oklar vad gäller mekanismer och kliniska implikationer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga farmakokinetiska studier av Dengvaxia har utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk säkerhetsdata visade inga särskilda risker för människa orsakade av toxicitet vid upprepad dosering, inklusive undersökning av lokal tolerans, samt effekter på utveckling och reproduktionseffekter. En studie av fördelning och virusutsöndring fann ingen utsöndring av Dengvaxia-RNA och därmed ingen risk för spridning till miljön eller smitta från vaccinerade individer. En neurovirulensstudie har visat att CYD-denguevaccinet inte är neurotoxiskt.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Essentiella aminosyror, inklusive fenylalanin
Icke-essentiella aminosyror
Argininhydroklorid
Sackaros
Trehalosdihydrat
Sorbitol (E420)
Trometamol
Urea
Klorvätesyra och natriumhydroxid för justering av pH

Vätska:

Natriumklorid
Vatten för injektioner

6.2 Inkompatibiliteter

Dengvaxia får inte blandas med något annat vaccin eller läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter beredning med vätskan som tillhandahålls ska Dengvaxia förvaras i kylskåp (2°C till 8°C) och användas inom 6 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får inte frysas.

Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- Pulver (5 doser) i injektionsflaska (av glas typ I), med en propp (halobutyl) och ett löstagbart lock (aluminium, polypropen) + 2,5 ml vätska i injektionsflaska (av glas typ I) med en propp (halobutyl) och ett löstagbart lock.

Förpackning med 5 doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Undvik kontakt med desinfektionsmedel - de kan inaktivera virusen i vaccinet.

Dengvaxia måste beredas före administrering.

Dengvaxia bereds genom att all vätska (natriumkloridlösning, 0,9 %) som tillhandahålls i 5-dos injektionsflaskan med mörkgrått löstagbart lock överförs till 5-dos injektionsflaskan med frystorkat pulver med mellanbrunt löstagbart lock, med hjälp av en steril spruta och nål.

1. Använd en steril spruta och nål för att föra över vätskan.
2. För över hela innehållet från injektionsflaskan med vätska (med mörkgrått löstagbart lock) till injektionsflaskan med pulver (mellanbrunt löstagbart lock).
3. Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst.

Suspensionen ska inspekteras visuellt före administrering. Efter beredning är Dengvaxia en klar, färglös vätska som eventuellt innehåller vita eller genomskinliga partiklar (av endogen natur).

Efter fullständig upplösning ska en 0,5 ml dos av den beredda suspensionen dras upp i samma spruta. En ny steril spruta och nål ska användas för att dra upp var och en av de 5 doserna. Den rekommenderade storleken på nålen är 23G eller 25G.

Den beredda suspensionen ska skakas om försiktigt före varje injektion.

Efter beredning med vätskan som tillhandahålls måste Dengvaxia användas inom 6 timmar.

Delvis använda flerdosinjektionsflaskor måste förvaras mellan 2°C och 8°C (dvs. i kylskåp) och skyddas från ljus.

Överblivna vaccindoser ska kasseras vid slutet av immuniseringssessionen eller inom 6 timmar efter beredning, beroende på vilket som kommer först.

En delvis använd flerdosflaska måste kasseras omedelbart om:

- Nålen, sprutan eller andra föremål som använts för att bereda och dra upp dosen i sprutan inte har varit helt sterila.
- Det inte använts en ny steril spruta och nål för att bereda eller dra upp var och en av de föregående doserna.
- Det finns någon som helst misstanke om att en delvis använd injektionsflaska har kontaminerats.
- Det finns synliga bevis på kontaminering, så som en förändring i vaccinetts utseende.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1338/005

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 december 2018

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DE AKTIVA SUBSTANSERNA AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DE AKTIVA SUBSTANSERNA AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiva substanser av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

• **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lansering av Dengvaxia i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella myndigheter om innehåll och format för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationskanaler, distributionssätt och eventuella ytterligare aspekter på programmet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att, i varje medlemsstat där Dengvaxia marknadsförs, alla förskrivare som förväntas att använda Dengvaxia förses med:

- utbildningsmaterial för läkare

Utbildningsmaterialet för läkare ska inkludera:

- Produktresumén
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal

Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande väsentliga information:

- Att det finns en ökad risk för svår dengue och/eller dengue som kräver sjukhusvård efter vaccination hos individer som inte tidigare infekteras av denguevirus.
- Att hälsovårdspersonal före vaccination måste dokumentera den föregående dengueinfektionen, som måste påvisas genom patientuppgifter om dengue som bekräftats genom laboratorieprov.
- Att hälsovårdspersonalen ska vara medveten om att testet de använder ska ha tillräcklig specificitet och korsreaktivitet på basis av lokal sjukdomsepidemiologi användas.

Att hälsovårdspersonal ska vara medvetna om tidiga varningstecken för dengue.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Pulver (1 dos) i injektionsflaska + 0,5 ml vätska i förfylld spruta med 2 separata nålar

Pulver (1 dos) i injektionsflaska + 0,5 ml vätska i förfylld spruta

Förpackning med 1 eller 10 doser.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dengvaxia, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.
tetraivalent denguevaccin (levande, försvagat)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Efter beredning innehåller en dos (0,5 ml) 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀ av varje serotyp av det chimäriska gula febern-dengueviruset (1, 2, 3 och 4) (levande, försvagat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Pulver: essentiella aminosyror inklusive fenylalanin, icke-essentiella aminosyror, argininhydroklorid, sackaros, trehalosdihydrat, sorbitol, trometamol, urea, klorvätesyra, natriumhydroxid.

Vätska: natriumklorid (0,4 %), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver (1 dos) i injektionsflaska + 0,5 ml vätska i förfylld spruta med 2 separata nålar

Pulver (1 dos) i injektionsflaska + 0,5 ml vätska i förfylld spruta

Förpackning med 1 eller 10 doser

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning efter beredning

Läs bipacksedeln och beredningsanvisningar före användning.

Bered Dengvaxia med vätskan som tillhandahålls med förpackningen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas. Ljuskänsligt.

Använd omedelbart efter beredning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
Dengvaxia - Pulver (1 dos) i injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dengvaxia – Pulver (1 dos) i injektionsflaska
tetraivalent denguevaccin (levande, försvagat)
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 dos

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
'Dengvaxia - Vätska i förfylld spruta (0,5 ml)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska för beredning av Dengvaxia
NaCl (0,4 %)

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 dos - 0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Dengvaxia - Pulver (5 doser) i injektionsflaska + 2,5 ml vätska i injektionsflaska. Förpackning med 5 doser****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dengvaxia, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i flerdosbehållare
tetravalent denguevaccin (levande, försvagat)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Efter beredning innehåller en dos (0,5 ml) 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀ av varje serotyp av det chimäriska gula febern-dengueviruset (1, 2, 3 och 4) (levande, försvagat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Pulver: essentiella aminosyror inklusive fenylalanin, icke-essentiella aminosyror, argininhydroklorid, sackaros, trehalosdihydrat, sorbitol, trometamol, urea, klorvätesyra, natriumhydroxid.

Vätska: natriumklorid (0,9 %), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver (5 doser) i injektionslaska + 2,5 ml vätska i injektionsflaska
Förpackning med 5 doser

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning efter beredning
Läs bipacksedeln och beredningsanvisningar före användning.
Bered Dengvaxia med vätskan som tillhandahålls med förpackningen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas. Ljuskänsligt.

Efter beredning ska vaccinet användas inom 6 timmar om det förvaras mellan 2°C och 8°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1338/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
Dengvaxia - Pulver (5 doser) i injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dengvaxia, pulver för injektion
Tetravalent denguevaccin (levande, försvagat)
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 doser

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
Dengvaxia - Vätska i injektionsflaska (2,5 ml)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska för beredning av Dengvaxia
NaCl (0,9 %)

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 doser - 2,5 ml

ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Dengvaxia, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta tetravalent denguevaccin (levande, försvagat)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Se slutet av avsnitt 4 om hur man rapporterar biverkningar.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn vaccineras. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra.
- Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Dengvaxia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn använder Dengvaxia
3. Hur du använder Dengvaxia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Dengvaxia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Dengvaxia är och vad det används för

Dengvaxia är ett vaccin. Det används för att skydda dig eller ditt barn mot denguefeber orsakad av denguevirus, serotyp 1, 2, 3 och 4. Det innehåller virus av alla dessa fyra varianter som har försvagats så att de inte kan orsaka sjukdomen.

Dengvaxia ges till vuxna, unga och barn (från 6 till 45 års ålder) som haft en tidigare denguevirusinfektion som bekräftats med ett test (se också avsnitt 2 och 3).

Dengvaxia ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

Hur vaccinet fungerar

Dengvaxia stimulerar kroppens naturliga försvar (immunförsvaret) att producera antikroppar som hjälper till att skydda dig mot de virus som orsakar denguefeber om kroppen utsätts för dem i framtiden.

Vad är dengue och denguefeber

Dengue är en virusinfektion som sprids genom bitt från en infekterad gulafebermygga (*Aedes*). Virus från en infekterad person kan spridas till andra genom myggbett i ungefär 4 till 5 dagar (högst 12 dagar) efter att de första symtomen visar sig. Dengue överförs inte direkt från person till person.

Denguefeber ger symtom som inkluderar feber, huvudvärk, smärta bakom ögonen, smärta i muskler och leder, illamående, kräkningar, svullna körtlar eller hudutslag. Symtomen varar vanligtvis i 2 till 7 dagar. Du kan även ha dengue utan att uppvisa symtom (så kallad asymtomatisk dengue).

Ibland kan dengue vara såpass allvarlig att du måste uppsöka sjukhusvård och i sällsynta fall kan det leda till döden. Svår dengue kan ge dig hög feber och några av följande symtom: svår buksmärta, ihållande illamående (kräkningar), snabb andning, svår blödning, blödning i magen, blödande tandkött, trötthet, rastlöshet, koma, anfall (kramper) och organsvikt.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn använder Dengvaxia

För att försäkra dig om att Dengvaxia är lämpligt för dig eller ditt barn är det viktigt att du talar om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om någon av följande punkter gäller dig eller ditt barn. Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om det är något du inte förstår.

Använd inte Dengvaxia om du eller ditt barn

- vet att ni är allergiska mot de aktiva substanserna eller något annat innehållsämne i Dengvaxia (anges i avsnitt 6).
- har fått en allergisk reaktion efter att ha använt Dengvaxia förut. Tecken på en allergisk reaktion kan inkludera kliande hudutslag, andnöd och svullnad i ansiktet och tungan.
- har ett svagt immunförsvar (kroppens naturliga försvar). Detta kan vara orsakat av ett genetiskt fel, hivinfektion eller om du använder ett läkemedel som påverkar immunförsvaret (såsom högdosbehandling med kortikosteroider eller kemoterapi). Läkaren kommer inte att ge dig Dengvaxia förrän 4 veckor efter att behandlingen avslutats.
- är gravid eller ammar.

Varningar och försiktighet

Om du eller ditt barn aldrig har smittats med denguevirus före vaccinationen kan ni löpa ökad risk för mer allvarlig dengue, som kan kräva sjukhusvård om ni senare blir bitna av en mygga som bär på dengueviruset.

Innan Dengvaxia administreras, skall en läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska kontrollera om du eller ditt barn någonsin har smittats med denguevirus och informera om ett test måste utföras.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Dengvaxia om du eller ditt barn:

- har lindrig till hög feber eller akut sjukdom. Ni kommer inte att få Dengvaxia innan du eller ditt barn har tillfrisknat.
- någonsin har fått hälsoproblem i samband med en vaccination. Läkaren kommer att noggrant överväga riskerna och fördelarna med vaccination.
- någonsin har svimmat efter en injektion. Att svimma, och ibland falla omkull, kan ske till följd av, eller även före, alla nålinjektioner (detta förekommer främst hos unga människor).
- har haft en allergisk reaktion mot latex. Spetskydden på de förfyllda sprutorna innehåller ett derivat av naturgummi (latex), som kan framkalla en allergisk reaktion.

Resande

Om du aldrig har bott i ett område där dengueinfektioner förekommer regelbundet och planerar att enbart då och då resa till ett område där dengueinfektioner förekommer regelbundet rekommenderas inte vaccination.

Viktig information om skyddet som ges

Som med alla vacciner kan det hända att Dengvaxia inte skyddar alla som vaccinerats. Du måste fortsätta skydda dig mot myggbett även efter vaccinationen.

Efter vaccination ska du vända dig till läkare om du eller ditt barn tror att ni kan ha en dengueinfektion och utvecklar något av följande symtom: hög feber, svår buksmärta, ihållande kräkningar, snabb andning, blödande tandkött, trötthet, rastlöshet eller blodiga kräkningar.

Ytterligare skyddsåtgärder

Du ska vidta försiktighetsåtgärder för att förhindra myggbett. I detta ingår att använda insektsavvisande medel, bära kläder som skyddar mot bett, och använda myggnät.

Yngre barn

Vaccinet får inte ges till barn under 6 år.

Andra läkemedel eller vacciner och Dengvaxia

Tala om för läkaren eller apotekspersonalen om du eller ditt barn använder, nyligen har använt eller kan komma att använda några andra vacciner eller mediciner.

Tala särskilt om för läkaren eller apotekspersonalen om du använder något av följande:

- läkemedel som påverkar kroppens naturliga försvar (immunförsvaret) såsom högdosbehandling med kortikosteroider eller kemoterapi. I det fallet kommer läkaren inte att använda Dengvaxia förrän 4 veckor efter att kemoterapin avslutats, eftersom Dengvaxia kanske annars ger sämre effekt.
- Läkemedel som kallas ”immunglobuliner” eller blodprodukter som innehåller immunglobuliner, såsom blod eller plasma. I detta fall kan läkaren inte ge Dengvaxia förrän efter 6 veckor, och helst inte förrän 3 månader efter att behandlingen avslutats, eftersom Dengvaxia kanske annars ger sämre effekt.

Dengvaxia kan ges vid samma tillfälle som vaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta eller rekombinant vaccin mot humant papillomvirus. Om fler än ett vaccin injiceras vid samma tillfälle ska de ges på olika injektionsställen.

Fertilitet, graviditet och amning

Använd inte Dengvaxia om du eller din dotter är gravid eller ammar. Om du eller din dotter:

- är fertila kvinnor skall ni använda effektivt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen och under minst en månad efter varje dos Dengvaxia.
- är gravid eller ammar, tror att du eller din dotter kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan användning av Dengvaxia.

Körförmåga och användning av maskiner

Dengvaxia har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Dengvaxia innehåller fenylalanin, natrium och sorbitol

Dengvaxia innehåller 41 mikrogram fenylalanin per 0,5 ml dos. Fenylalanin kan vara skadligt om du har fenylketonuri (PKU), en sällsynt ärftlig sjukdom som leder till ansamling av fenylalanin i kroppen, eftersom kroppen inte kan eliminera det ordentligt.

Dengvaxia innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,5 ml dos, d.v.s. näst intill ”natriumfritt”.

Dengvaxia innehåller 9,38 mg sorbitol per 0,5 ml dos.

3. Hur du använder Dengvaxia

Tidigare dengueinfektion ska bekräftas med ett test. Testet ska antingen vara dokumenterat i patientjournalen sedan tidigare eller utföras före vaccinationen.

Dengvaxia ges till dig av läkare eller sjuksköterska som en injektion under huden (subkutan injektion) i överarmen. Vaccinet får inte injiceras i ett blodkärl.

Du eller ditt barn kommer att ges 3 injektioner med 0,5 ml – en var sjätte månad.

- Den första injektionen kommer att ges på det valda eller schemalagda datumet.
- Den andra injektionen ges 6 månader efter den första injektionen.
- Den tredje injektionen ges 6 månader efter den andra injektionen.

Dengvaxia ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

Anvisningar om beredning av läkemedlet för hälsovårdspersonal finns i slutet av bipacksedeln.

Om du eller ditt barn missar en injektion av Dengvaxia

- Om du eller ditt barn missar en schemalagd injektion kommer läkaren att fatta beslut om när den missade injektionen ska ges. Det är viktigt att du eller ditt barn följer anvisningarna från läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan gällande de följande injektionerna.
- Om du glömmer den schemalagda injektionen eller inte har möjlighet att återkomma vid den tidpunkten, rådfråga läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga allergiska (anafylaktiska) reaktioner

Om du får något av dessa symtom efter att du lämnat platsen där du eller ditt barn fick injektionen, **kontakta läkare omedelbart:**

- andningssvårigheter
- blå tunga eller läppar
- hudutslag
- svullnad i ansiktet eller halsen
- lågt blodtryck som leder till yrsel eller svimning
- plötsligt och allvarligt illamående eller obehag med blodtrycksfall som leder till yrsel och förlust av medvetandet, snabb puls förknippad med andningssvårigheter.

Dessa tecken eller symtom av anafylaktiska reaktioner utvecklas vanligen kort efter att injektionen getts och medan du eller ditt barn fortfarande är kvar vid kliniken eller läkarmottagningen. De kan även inträffa, mycket sällsynt, som en biverkning av vilket vaccin som helst efter att man vaccinerat sig (kan drabba upp till 1 av 10 000 personer).

Andra allvarliga reaktioner

Vissa personer som aldrig har smittats med denguevirus före vaccinationen kan löpa ökad risk för att drabbas av mer allvarlig dengue, som kan kräva sjukhusvård om de senare blir bitna av en mygga som bär på dengueviruset. Denna riskökning kan huvudsakligen inträda under det tredje året efter den första injektionen.

Övriga biverkningar

Följande biverkningar förekom under studier hos barn, unga och vuxna. De flesta biverkningarna förekom inom 3 dagar efter injektion med Dengvaxia.

Mycket vanliga: (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- muskelsmärta (myalgi)
- allmän sjukdomskänsla
- svaghet (asteni)
- reaktioner vid injektionsstället: smärta och rodnad (erytem)
- feber

Vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- reaktioner vid injektionsstället: blåmärke (hematom), svullnad och klåda (pruritus)

Mindre vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- infektioner i näsan och svalget (övre luftvägarna)
- smärta eller svullnad i näsan eller halsen (nasofaryngit)
- yrsel
- halsont (orofaryngeal smärta)
- hosta
- illamående
- kräkningar
- utslag
- nacksmärta
- frossa
- hudförhårdnad vid injektionsstället (induration vid injektionsstället)
- blödning vid injektionsstället

Mycket sällsynta: (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- allergiska reaktioner

Ytterligare biverkningar hos vuxna:

Mindre vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- svullna körtlar (lymfadenopati)
- muntorrhet
- ledsmärta (artragi)
- värmekänsla vid injektionsstället
- trötthet

Ytterligare biverkningar hos barn och unga (från 6 till 17 års ålder):

Sällsynta: (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- rinnande näsa (rinorré)
- kliande utslag (urtikaria)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Dengvaxia ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C till 8°C).

Får inte frysas.

Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter beredning med vätskan som tillhandahålls i förpackningen måste läkemedlet användas omedelbart.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Dengvaxia innehåller

- Efter beredning innehåller en dos (0,5 ml) 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀* av varje serotyp av det chimäriska gula febern-dengueviruset** (1, 2, 3 och 4) (levande, försvagat).
* CCID₅₀: 50 % infektiös dos i cellkultur.
** Tillverkat i Veroceller med rekombinant DNA-teknik. Denna produkt innehåller genmodifierade organismer (GMO).
- Övriga innehållsämnen är: essentiella aminosyror inklusive fenylalanin, icke-essentiella aminosyror, argininhydroklorid, sackaros, trehalosdihydrat, sorbitol (E420), trometamol, urea, natriumklorid, vatten till injektioner samt klorvätesyra och natriumhydroxid för justering av pH.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Dengvaxia är pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Dengvaxia tillhandahålls som ett pulver i en endosinjektionsflaska och en lösning i en endos förfylld spruta (0,5 ml) med 2 separata nålar eller utan nålar. Pulvret och vätskan ska blandas före användning.

Dengvaxia tillhandahålls i förpackningar om 1 eller 10 doser, Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Vaccinet är ett vitt, homogent, frystorkat pulver med eventuell sammandragning vid basen (eventuellt en ringformad kaka).

Vätskan (natriumkloridlösning, 0,4 %) är en klar och färglös lösning.

Efter beredning med vätskan som tillhandahålls i förpackningen är Dengvaxia en klar, färglös vätska som eventuellt innehåller vita eller genomskinliga partiklar.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 2 710.5400	Lietuva Swixx Biopharma Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharm EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tél/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 Tlf: +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 Tlf: + 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
Irland 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 Sími: +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 Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A Papaellinas Ltd. Τηλ: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tfn: +46 8-634 50 00

Latvija Swixx Biopharma SIA Tnf: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525 Sanofi Tel: +44 845 372 7101
--	--

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

- Liksom vid administrering av alla vaccininjektioner, ska tillbörlig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas tillgängligt i händelse av en anafylaktisk reaktion efter administrering av Dengvaxia.
- Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel i samma spruta.
- Dengvaxia får inte under några omständigheter injiceras intravaskulärt.
- Immuniseringen ska utföras genom subkutan injektion, gärna i överarmen i området kring deltamuskeln.
- Synkope (svimningsanfall) kan ske till följd av, eller även före, alla vaccinationer som en psykogen respons på nålinjektion. Rutiner bör finnas på plats för att förebygga skador vid svimning och för att hantera svimningsreaktioner.

Beredning och hantering av endosbehållare

Dengvaxia måste beredas före administrering.

Dengvaxia bereds genom att all vätska (natriumkloridlösning, 0,4 %) som tillhandahålls i den förfyllda sprutan med blå etikett överförs till injektionsflaskan med frystorkat pulver med gulgrönt löstagbart lock.

1. Fäst en steril nål i den förfyllda sprutan för att föra över vätskan. Nålen måste fästas ordentligt på sprutan genom att vrida den ett kvarts varv.
2. För över hela innehållet från den förfyllda sprutan till injektionsflaskan med pulver.
3. Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst.

Suspensionen ska inspekteras visuellt före administrering. Efter beredning är Dengvaxia en klar, färglös vätska som eventuellt innehåller vita eller genomskinliga partiklar (av endogen natur).

Efter fullständig upplösning ska en 0,5 ml dos av den beredda suspensionen dras upp i samma spruta. För injektionen ska sprutans nål bytas mot en ny, steril nål.

Undvik kontakt med desinfektionsmedel - de kan inaktivera virusen i vaccinet.

Efter beredning med vätskan som tillhandahålls måste Dengvaxia användas omedelbart.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till användaren

Dengvaxia, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i flerdosbehållare tetravalent denguevaccin (levande, försvagat)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Se slutet av avsnitt 4 om hur man rapporterar biverkningar.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn vaccineras. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra.
- Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Dengvaxia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn använder Dengvaxia
3. Hur du använder Dengvaxia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Dengvaxia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Dengvaxia är och vad det används för

Dengvaxia är ett vaccin. Det används för att skydda dig eller ditt barn mot denguefeber orsakad av denguevirus, serotyp 1, 2, 3 och 4. Det innehåller virus av alla dessa fyra varianter som har försvagats så att de inte kan orsaka sjukdomen.

Dengvaxia ges till vuxna, unga och barn (från 6 till 45 års ålder) som haft en tidigare denguevirusinfektion som bekräftats med ett test (se också avsnitt 2 och 3).

Dengvaxia ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

Hur vaccinet fungerar

Dengvaxia stimulerar kroppens naturliga försvar (immunförsvaret) att producera antikroppar som hjälper till att skydda dig mot de virus som orsakar denguefeber om kroppen utsätts för dem i framtiden.

Vad är dengue och denguefeber

Dengue är en virusinfektion som sprids genom bitt från en infekterad gulafebermygga (*Aedes*). Virus från en infekterad person kan spridas till andra genom myggbett i ungefär 4 till 5 dagar (högst 12 dagar) efter att de första symtomen visar sig. Dengue överförs inte direkt från person till person.

Denguefeber ger symtom som inkluderar feber, huvudvärk, smärta bakom ögonen, smärta i muskler och leder, illamående, kräkningar, svullna körtlar eller hudutslag. Symtomen varar vanligtvis i 2 till 7 dagar. Du kan även ha dengue utan att uppvisa symtom (så kallad asymtomatisk dengue).

Ibland kan dengue vara såpass allvarlig att du måste uppsöka sjukhusvård och i sällsynta fall kan det leda till döden. Svår dengue kan ge dig hög feber och några av följande symtom: svår buksmärta, ihållande illamående (kräkningar), snabb andning, svår blödning, blödning i magen, blödande tandkött, trötthet, rastlöshet, koma, anfall (kramper) och organsvikt.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn använder Dengvaxia

För att försäkra dig om att Dengvaxia är lämpligt för dig eller ditt barn är det viktigt att du talar om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om någon av följande punkter gäller dig eller ditt barn. Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om det är något du inte förstår.

Använd inte Dengvaxia om du eller ditt barn

- vet att ni är allergiska mot de aktiva substanserna eller något annat innehållsämne i Dengvaxia (anges i avsnitt 6).
- har fått en allergisk reaktion efter att ha använt Dengvaxia förut. Tecken på en allergisk reaktion kan inkludera kliande hudutslag, andnöd och svullnad i ansiktet och tungan.
- har ett svagt immunförsvar (kroppens naturliga försvar). Detta kan vara orsakat av ett genetiskt fel, hivinfektion eller om du använder ett läkemedel som påverkar immunförsvaret (såsom högdosbehandling med kortikosteroider eller kemoterapi). Läkaren kommer inte att ge dig Dengvaxia förrän 4 veckor efter att behandlingen avslutats.
- är gravid eller ammar.

Varningar och försiktighet

Om du eller ditt barn aldrig har smittats med denguevirus före vaccinationen kan ni löpa ökad risk för mer allvarlig dengue, som kan kräva sjukhusvård om ni senare blir bitna av en mygga som bär på dengueviruset.

Innan Dengvaxia administreras, skall en läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska kontrollera om du eller ditt barn någonsin har smittats med denguevirus och informera om ett test måste utföras.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Dengvaxia om du eller ditt barn:

- har lindrig till hög feber eller akut sjukdom. Ni kommer inte att få Dengvaxia innan du eller ditt barn har tillfrisknat.
- någonsin har fått hälsoproblem i samband med en vaccination. Läkaren kommer att noggrant överväga riskerna och fördelarna med vaccination.
- någonsin har svimmat efter en injektion. Att svimma, och ibland falla omkull, kan ske till följd av, eller även före, alla nålinjektationer (detta förekommer främst hos unga människor).

Resande

Om du aldrig har bott i ett område där dengueinfektioner förekommer regelbundet och planerar att enbart då och då resa till ett område där dengueinfektioner förekommer regelbundet rekommenderas inte vaccination.

Viktig information om skyddet som ges

Som med alla vacciner kan det hända att Dengvaxia inte skyddar alla som vaccinerats. Du måste fortsätta skydda dig mot myggbett även efter vaccinationen.

Efter vaccination ska du vända dig till läkare om du eller ditt barn tror att ni kan ha en dengueinfektion och utvecklar något av följande symtom: hög feber, svår buksmärta, ihållande kräkningar, snabb andning, blödande tandkött, trötthet, rastlöshet eller blodiga kräkningar.

Ytterligare skyddsåtgärder

Du ska vidta försiktighetsåtgärder för att förhindra myggbett. I detta ingår att använda insektsavvisande medel, bära kläder som skyddar mot bett, och använda myggnät.

Yngre barn

Vaccinet får inte ges till barn under 6 år.

Andra läkemedel eller vacciner och Dengvaxia

Tala om för läkaren eller apotekspersonalen om du eller ditt barn använder, nyligen har använt eller kan komma att använda några andra vacciner eller mediciner.

Tala särskilt om för läkaren eller apotekspersonalen om du använder något av följande:

- läkemedel som påverkar kroppens naturliga försvar (immunförsvaret) såsom högdosbehandling med kortikosteroider eller kemoterapi. I det fallet kommer läkaren inte att använda Dengvaxia förrän 4 veckor efter att kemoterapi avslutats, eftersom Dengvaxia kanske annars ger sämre effekt.
- Läkemedel som kallas ”immunglobuliner” eller blodprodukter som innehåller immunglobuliner, såsom blod eller plasma. I detta fall kan läkaren inte ge Dengvaxia förrän efter 6 veckor, och helst inte förrän 3 månader efter att behandlingen avslutats, eftersom Dengvaxia kanske annars ger sämre effekt.

Dengvaxia kan ges vid samma tillfälle som vaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta eller rekombinant vaccin mot humant papillomvirus. Om fler än ett vaccin injiceras vid samma tillfälle ska de ges på olika injektionsställen.

Fertilitet, graviditet och amning

Använd inte Dengvaxia om du eller din dotter är gravid eller ammar. Om du eller din dotter:

- är fertila kvinnor skall ni använda effektivt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen och under minst en månad efter varje dos Dengvaxia.
- är gravid eller ammar, tror att du eller din dotter kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan användning av Dengvaxia.

Körförmåga och användning av maskiner

Dengvaxia har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Dengvaxia innehåller fenylalanin, natrium och sorbitol

Dengvaxia innehåller 8 mikrogram fenylalanin per 0,5 ml dos. Fenylalanin kan vara skadligt om du har fenylketonuri (PKU), en sällsynt ärftlig sjukdom som leder till ansamling av fenylalanin i kroppen, eftersom kroppen inte kan eliminera det ordentligt.

Dengvaxia innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,5 ml dos, d.v.s. näst intill ”natriumfritt”.

Dengvaxia innehåller 1,76 mg sorbitol per 0,5 ml dos.

3. Hur du använder Dengvaxia

Tidigare dengueinfektion ska bekräftas med ett test. Testet ska antingen vara dokumenterat i patientjournalen sedan tidigare eller utföras före vaccinationen.

Dengvaxia ges till dig av läkare eller sjuksköterska som en injektion under huden (subkutan injektion) i överarmen. Vaccinet får inte injiceras i ett blodkärl.

Du eller ditt barn kommer att ges 3 injektioner med 0,5 ml – en var sjätte månad.

- Den första injektionen kommer att ges på det valda eller schemalagda datumet.
- Den andra injektionen ges 6 månader efter den första injektionen.
- Den tredje injektionen ges 6 månader efter den andra injektionen.

Dengvaxia ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

Anvisningar om beredning av läkemedlet för hälsovårdspersonal finns i slutet av bipacksedeln.

Om du eller ditt barn missar en injektion av Dengvaxia

- Om du eller ditt barn missar en schemalagd injektion kommer läkaren att fatta beslut om när den missade injektionen ska ges. Det är viktigt att du eller ditt barn följer anvisningarna från läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan gällande de följande injektionerna.
- Om du glömmer den schemalagda injektionen eller inte har möjlighet att återkomma vid den tidpunkten, rådfråga läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga allergiska (anafylaktiska) reaktioner

Om du får något av dessa symtom efter att du lämnat platsen där du eller ditt barn fick injektionen, **kontakta läkare omedelbart:**

- andningssvårigheter
- blå tunga eller läppar
- hudutslag
- svullnad i ansiktet eller halsen
- lågt blodtryck som leder till yrsel eller svimning
- plötsligt och allvarligt illamående eller obehag med blodtrycksfall som leder till yrsel och förlust av medvetandet, snabb puls förknippad med andningssvårigheter.

Dessa tecken eller symtom av anafylaktiska reaktioner utvecklas vanligen kort efter att injektionen getts och medan du eller ditt barn fortfarande är kvar vid kliniken eller läkarmottagningen. De kan även inträffa, mycket sällsynt, som en biverkning av vilket vaccin som helst efter att man vaccinerat sig (kan drabba upp till 1 av 10 000 personer).

Andra allvarliga reaktioner

Vissa personer som aldrig har smittats med denguevirus före vaccinationen kan löpa ökad risk för att drabbas av mer allvarlig dengue, som kan kräva sjukhusvård om de senare blir bitna av en mygga som bär på dengueviruset. Denna riskökning kan huvudsakligen inträda under det tredje året efter den första injektionen.

Övriga biverkningar

Följande biverkningar förekom under studier hos barn, unga och vuxna. De flesta biverkningarna förekom inom 3 dagar efter injektion med Dengvaxia.

Mycket vanliga: (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- muskelsmärta (myalgi)
- allmän sjukdomskänsla
- svaghet (asteni)
- reaktioner vid injektionsstället: smärta och rodnad (erytem)
- feber

Vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- reaktioner vid injektionsstället: blåmärke (hematom), svullnad och klåda (pruritus)

Mindre vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- infektioner i näsan och svalget (övre luftvägarna)
- smärta eller svullnad i näsan eller halsen (nasofaryngit)
- yrsel
- halsont (orofaryngeal smärta)
- hosta
- illamående
- kräkningar
- utslag
- nacksmärta
- frossa
- hudförhårdnad vid injektionsstället (induration vid injektionsstället)
- blödning vid injektionsstället

Mycket sällsynta: (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- allergiska reaktioner

Ytterligare biverkningar hos vuxna:

Mindre vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- svullna körtlar (lymfadenopati)
- muntorrhet
- ledsmärta (artragi)
- värmekänsla vid injektionsstället
- trötthet

Ytterligare biverkningar hos barn och unga (från 6 till 17 års ålder):

Sällsynta: (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- rinnande näsa (rinorré)
- kliande utslag (urtikaria)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Dengvaxia ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C till 8°C).

Får inte frysas.

Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter beredning med vätskan som tillhandahålls i förpackningen måste läkemedlet användas inom 6 timmar om det förvaras i mellan 2°C och 8°C (dvs. i kylskåp) och skyddas från ljus.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Dengvaxia innehåller

- Efter beredning innehåller en dos (0,5 ml) 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀* av varje serotyp av det chimäriska gula febern-dengueviruset** (1, 2, 3 och 4) (levande, försvagat).
* CCID₅₀: 50 % infektiös dos i cellkultur.
** Tillverkat i Veroceller med rekombinant DNA-teknik. Denna produkt innehåller genmodifierade organismer (GMO).
- Övriga innehållsämnen är: essentiella aminosyror inklusive fenylalanin, icke-essentiella aminosyror, argininhydroklorid, sackaros, trehalosdihydrat, sorbitol (E420), trometamol, urea, natriumklorid, vatten till injektioner samt klorvätesyra och natriumhydroxid för justering av pH.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Dengvaxia är pulver och vätska till injektionsvätska, suspension. Dengvaxia tillhandahålls som ett pulver i en 5-dos injektionsflaska och en vätska i en 5-dos injektionsfalska (2,5 ml). Pulvret och vätskan ska blandas före användning.

Dengvaxia tillhandahålls i förpackningar om 5 doser (vaccin- och vätskeflaskor tillhandahålls i samma förpackning).

Vaccinet är ett vitt, homogent, frystorkat pulver med eventuell sammandragning vid basen (eventuellt en ringformad kaka).

Vätskan (natriumkloridlösning, 0,9 %) är en klar och färglös lösning.

Efter beredning med vätskan som tillhandahålls i förpackningen är Dengvaxia en klar, färglös vätska som eventuellt innehåller vita eller genomskinliga partiklar.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon

Frankrike

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 2 710.5400	Lietuva Swixx Biopharma Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharm EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tél/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 Tlf: +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 Tlf: + 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
Irland 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 Sími: +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 Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A Papaellinas Ltd. Τηλ: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tfn: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tnf: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

- Liksom vid administrering av alla vaccininjektioner, ska tillbörlig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas tillgängligt i händelse av en anafylaktisk reaktion efter administrering av Dengvaxia.
- Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel i samma spruta.
- Dengvaxia får inte under några omständigheter injiceras intravaskulärt.
- Immuniseringen ska utföras genom subkutan injektion, gärna i överarmen i området kring deltamuskeln.
- Synkope (svimningsanfall) kan ske till följd av, eller även före, alla vaccinationer som en psykogen respons på nålinjektion. Rutiner bör finnas på plats för att förebygga skador vid svimning och för att hantera svimningsreaktioner.

Beredning och hantering av flerdosbehållare

Dengvaxia måste beredas före administrering.

Dengvaxia bereds genom att all vätska (natriumkloridlösning, 0,9 %) som tillhandahålls i 5-dos injektionsflaskan med mörkgrått löstagbart lock överförs till 5-dos injektionsflaskan med frystorkat pulver med mellanbrunt löstagbart lock, med hjälp av en steril spruta och nål.

1. Använd en steril spruta och nål för att föra över vätskan.
2. För över hela innehållet från injektionsflaskan med vätska (med mörkgrått löstagbart lock) till injektionsflaskan med pulver (mellanbrunt löstagbart lock).
3. Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst.

Suspensionen ska inspekteras visuellt före administrering. Efter beredning är Dengvaxia en klar, färglös vätska som eventuellt innehåller vita eller genomskinliga partiklar (av endogen natur).

Efter fullständig upplösning av pulvret ska en 0,5 ml dos av den beredda suspensionen dras upp i samma spruta. En ny steril spruta och nål ska användas för att dra upp var och en av de 5 doserna. Den rekommenderade storleken på nålen är 23G eller 25G.

Den beredda suspensionen ska skakas om försiktigt före varje injektion.

Undvik kontakt med desinfektionsmedel - de kan inaktivera virusen i vaccinet.

Efter beredning med vätskan som tillhandahålls måste Dengvaxia användas inom 6 timmar.

Delvis använda flerdosinjektionsflaskor måste förvaras mellan 2°C och 8°C (dvs. i kylskåp) och skyddas från ljus.

Överblivna vaccindoser ska kasseras vid slutet av immuniseringssessionen eller inom 6 timmar efter beredning, beroende på vilket som kommer först.

En delvis använd flerdosflaska måste kasseras omedelbart om:

Nålen, sprutan eller andra föremål som använts för att bereda och dra upp dosen i sprutan inte har varit helt sterila.

Det inte använts en ny steril spruta och nål för att bereda eller dra upp var och en av de föregående doserna.

Det finns någon som helst misstanke om att en delvis använd injektionsflaska har kontaminerats.

Det finns synliga bevis på kontaminering, så som en förändring i vaccinets utseende.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.