

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1 LÆGEMIDLETS NAVN

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

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

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

**CCID₅₀: 50 % infektionsdosis i cellekultur.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Én dosis (0,5 ml) indeholder 41 mikrogram phenylalanin og 9,38 milligram sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3 LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

Hvidt, homogent, frysetørret pulver med mulig tilbagetrækning ved basen (mulig ringformet sammenklumpning).

Solvensen er en klar og farveløs opløsning.

4 KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dengvaxia er indiceret til forebyggelse af denguefeber forårsaget af denguevirus-serotyperne 1, 2, 3 og 4 hos personer i alderen fra 6 til 45 år med test-bekræftet denguevirusinfektion i anamnesen (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Anvendelse af Dengvaxia skal ske ifølge officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Børn og voksne i alderen fra 6 til 45 år

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

Boosterdosis

Betydningen af og det mest henstigtsmæssige tidspunkt for boosterdosis er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1.

Pædiatrisk population under 6 år

Dengvaxias sikkerhed og virkning hos børn under 6 år er ikke klarlagt.

Dengvaxia bør ikke anvendes til børn under 6 år (se pkt. 4.4 og 4.8).

Administration

Immunisering bør foretages ved subkutan injektion, helst i overarmen i deltamuskelregionen.

Må ikke injiceres intravaskulært.

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, eller efter tidligere administration af Dengvaxia eller en vaccine, som indeholder de samme komponenter.

Personer med medfødt eller erhvervet celledimedieret immundefektsygdom, herunder immunosuppressive behandlinger, såsom kemoterapi eller høje doser af systemiske kortikosteroider (f.eks. 20 mg eller 2 mg/kg prednison i 2 uger eller mere) inden for 4 uger før vaccination.

Personer med symptomatisk hiv-infektion eller med asymptomatisk hiv-infektion, når det er ledsaget af tegn på svækket immunfunktion.

Gravide kvinder (se pkt. 4.6).

Ammende kvinder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Overfølsomhed

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

Latex

Vippehætten på fyldte injektionssprøjter indeholder et derivat af naturgummi-latex, som kan medføre allergiske reaktioner hos personer, der er allergiske over for latex.

Interkurrent sygdom

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

Synkope

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

Screening for tidligere denguevirusinfektion forud for vaccination

Personer, som ikke tidligere har været inficeret med denguevirus, bør ikke vaccineres, da der er set en øget risiko for indlæggelse pga. denguefeber samt klinisk alvorlig denguefeber, som er observeret under den langsigtede opfølgning på de pivotale, kliniske studier hos vaccinerede personer, som ikke tidligere har været inficeret (se pkt. 4.8).

I tilfælde af manglende dokumentation for denguefeber i anamnesen skal tidligere infektion med denguefeber bekræftes ved en test før vaccination. For at undgå falsk positive bør der kun anvendes testmetoder, der i tilstrækkelig grad kan teste for specificitet og krydsreaktivitet baseret på lokal sygdomsepidemiologi i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.

I ikke-endemiske områder eller områder med lav smitte bør anvendelse af vaccinen begrænses til personer, der med stor sandsynlighed vil blive eksponeret for dengue i fremtiden.

Jo lavere andel af ægte seropositive personer, desto højere er risikoen for falske seropositive med enhver test til bestemmelse af dengue serostatus. Derfor bør test forud for vaccination og vaccination begrænses til personer, som med stor sandsynlighed har haft denguevirusinfektion tidligere (f.eks. personer, som har boet eller gentagne gange opholdt sig i endemiske områder). Målet er at minimere risikoen for falsk positive testresultater.

Særlige populationer

Fertile kvinder

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

Rejsende

Der foreligger ingen kliniske data, som understøtter vaccination af personer, der bor i ikke-endemiske områder og som kun har en lille sandsynlighed for tidligere at have haft denguevirusinfektion og som kun lejlighedsvis rejser til endemiske områder. Derfor kan vaccination af disse personer ikke anbefales.

Beskyttelse

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

Dengvaxia indeholder phenylalanin, natrium

Dette lægemiddel indeholder 41 mikrogram phenylalanin i hver 0,5 ml dosis. Phenylalanin kan være skadeligt, hvis du har phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

Dengvaxia indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,5 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Vaccine-lægemiddel interaktion

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

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

Vaccine-vaccine interaktion

Dengvaxia er blevet undersøgt i et klinisk studie vedr. samtidig administration af Tdap (tetanustoksoid, reduceret difteritoksoid og acellær pertussisvaccine, adsorberet) (629 dengue-seropositive personer ved *baseline*, i alderen 9-60 år). Ved måling 28 dage efter Tdap-boosterdosis hos dengue-seropositive personer sås der non-inferioritet af det humorale immunrespons over for alle Tdap-antigener, udløst ved Tdap booster-dosis administreret samtidigt med den første dosis Dengvaxia, sammenlignet med sekventiel administration. Hos dengue-seropositive personer inducerede den første dosis Dengvaxia et lignende immunrespons (hvad angår geometriske middeltitre [GMT'er] og seropositive rater) mod alle 4 dengue-serotyper i både gruppen med samtidig administration og i gruppen med sekventiel administration.

Dengvaxia er blevet undersøgt i to kliniske studier med bivalente og kvadrivalente HPV-vacciner (human papillomavirus vaccine, rekombinant) (305 dengue-seropositive personer ved *baseline*, i alderen 9-14 år og 197 dengue-seropositive personer ved *baseline*, i alderen 9-13 år). Non-inferioritet af det humorale immunrespons over for bivalente og kvadrivalente HPV-vacciner / Dengvaxia ved dag 28 efter den sidste injektion kunne ikke vurderes, da antallet af evaluerbare personer var begrænset. Immunogenicitetsanalyser i gruppen med samtidig administration og i gruppen med sekventiel administration var udelukkende deskriptive.

Bivalent HPV-vaccine viste sammenlignelige GMT'er i både gruppen med samtidig administration og i gruppen med sekventiel administration, og GMT-forholdet mellem grupperne (samtidig/sekventiel administration) var tæt på 1 for både HPV-16 og HPV-18. GMT-forholdet mellem grupperne (samtidig/sekventiel administration) var tæt på 1 for alle 4 dengue-serotyper.

For det kvadrivalente HPV var GMT-forholdet mellem grupperne (samtidig/sekventiel administration) tæt på 1 for HPV-6 og ca. 0,80 for HPV-11, HPV-16 og HPV-18. GMT-forholdet mellem grupperne (samtidig/sekventiel administration) var tæt på 1 for serotyperne 1 og 4 og tæt på 0,80 for serotyperne 2 og 3.

Den kliniske relevans af disse observationer kendes ikke.

I ingen af studierne sås der tegn på en øget forekomst af reaktogenicitet eller ændring i vaccineres sikkerhedsprofil, når Tdap eller HPV-vacciner blev administreret samtidig med Dengvaxia.

Hvis Dengvaxia gives samtidig med en anden injicerbare vaccine, skal vaccinerne altid administreres på separate injektionssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Som med andre levende, svækkede vacciner skal kvinder i den fertile alder anvende effektiv prævention i mindst en måned efter hver dosis.

Graviditet

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

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

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

Amning

Dyrestudier indikerede hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår amning.

Der er meget begrænset erfaring vedrørende udskillelse af denguevirus i modermælk.

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

Fertilitet

Ingen specifikke studier er blevet udført vedrørende fertilitet.

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede reaktioner var hovedpine (51 %), smerter ved injektionsstedet (49 %), utilpashed (41 %), myalgi (41 %), asteni (32 %) og feber (14 %).

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

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

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

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er angivet i henhold til følgende hyppighed:

Meget almindelig: $\geq 1/10$

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

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

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

Meget sjælden: $< 1/10.000$

Sikkerhedsprofilen vist i **tabel 1** er baseret på en samlet analyse fra udvalgte kliniske studier og kommerciel anvendelse.

Tabel 1: Bivirkninger fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring

Systemorganklasse Bivirkninger	Børn og unge 6-17 år	Voksne 18-45 år
	Hyppighed	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme		
Infektion i de øvre luftveje	Ikke almindelig	
Nasofaryngitis	Sjælden	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem		
Lymfadenopati	Ingen ⁺	Ikke almindelig
Immunsystemet		
Allergiske reaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner*	Meget sjælden	
Nervesystemet		
Hovedpine	Meget almindelig	
Svimmelhed	Sjælden	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Hoste	Sjælden	Ikke almindelig
Orofaryngealsmerter	Sjælden	Ikke almindelig
Rhinorré	Sjælden	Ingen ⁺
Mave-tarm-kanalen		
Opkastning	Ikke almindelig	
Kvalme	Sjælden	Ikke almindelig
Mundtørhed	Ingen ⁺	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv		
Udslæt	Sjælden	Ikke almindelig
Urticaria	Sjælden	Ingen ⁺
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Myalgi	Meget almindelig	
Smerter i nakken	Sjælden	Ikke almindelig
Artralgi	Ingen ⁺	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Utilpashed	Meget almindelig	
Asteni	Meget almindelig	
Feber	Meget almindelig	Almindelig
Kuldegysninger	Sjælden	Ikke almindelig
Træthed	Ingen ⁺	Ikke almindelig
Smerter ved injektionsstedet	Meget almindelig	
Erytem ved injektionsstedet	Meget almindelig	Almindelig
Hævelse ved injektionsstedet	Almindelig	
Pruritus ved injektionsstedet	Ikke almindelig	Almindelig
Forhærdning ved injektionsstedet	Ikke almindelig	
Blødning ved injektionsstedet	Ikke almindelig	Sjælden
Hæmatom ved injektionsstedet	Ikke almindelig	Almindelig
Varme ved injektionsstedet	Ingen ⁺	Ikke almindelig

* Bivirkninger fra spontan rapportering.

⁺ Ikke observeret hos denne population.

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

I en eksplorativ analyse af den langsigtede opfølgning fra den første injektion i tre studier vedrørende effekt blev der set en øget risiko for indlæggelse pga. denguefeber, herunder klinisk alvorlig denguefeber (hovedsageligt grad 1 eller 2 hæmoragisk denguefeber [WHO 1997]) hos vaccinerede personer uden tidligere denguevirusinfektion. Data fra de pivotale, kliniske studier viser, at over en periode på 6 år var risikoen for alvorlig dengueinfektion, hos personer uden tidligere dengueinfektion,

øget hos personer i alderen 6-16, som var vaccineret med Dengvaxia sammenlignet med ikke-vaccinerede personer i samme aldersgruppe. Estimer fra den langsigtede analyse antyder, at start af den øgede risiko hovedsageligt var i det 3. år efter den første injektion. Denne øgede risiko blev ikke set hos personer, som tidligere havde været inficeret med denguevirus (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Pædiatriske data hos personer i alderen fra 6 til 17 år

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

Urticaria (sjælden) blev kun rapporteret hos personer i alderen fra 6 til 17 år.

Pædiatriske data hos personer på under 6 år, dvs. uden for aldersindikationen

Reaktogenicitets-undergruppen af personer under 6 år inkluderer 2.192 personer, som følger: 1.287 personer under 2 år og 905 personer i alderen fra 2 til 5 år.

Hos personer i alderen fra 2 til 5 år, sammenlignet med personer over 6 år, blev hævelse ved injektionsstedet rapporteret hyppigere (hyppighed: meget almindelig) og følgende bivirkninger blev yderligere rapporteret (hyppighed: ikke almindelig): makulopapuløst udslæt og nedsat appetit.

Hos personer i alderen fra 2 til 5 år uden tidligere denguevirusinfektion viste langsigtede opfølgingsdata en øget risiko for denguefeber, som krævede indlæggelse, herunder klinisk alvorlig denguefeber, hos vaccinerede personer sammenlignet med ikke-vaccinerede personer (se pkt. 4.4).

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Ingen tilfælde af overdosering er blevet indberettet.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, virusvacciner, ATC-kode: J07BX04

Virkningsmekanisme

Dengvaxia indeholder levende, svækkede vira. Efter administration replikerer viraene lokalt og fremkalder neutraliserende antistoffer og cellemedierede immunrespons mod de fire denguevirus-serotyper.

Klinisk virkning

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

I fase IIb studiet blev i alt 4.002 personer i alderen fra 4 til 11 år randomiseret til at få Dengvaxia eller en kontrol, uanset tidligere dengueinfektion. Af disse var 3.285 personer i alderen 6 til 11 år (2.184 i vaccinegruppen og 1.101 i kontrolgruppen).

I de 2 pivotale fase III studier (CYD14 og CYD15) blev i alt cirka 31.000 personer i alderen 2 til 16 år randomiseret til at få enten Dengvaxia eller placebo, uanset tidligere dengueinfektion. Af disse var 19.107 personer, som fik Dengvaxia (5.193 personer i CYD14 og 13.914 personer i CYD15) og 9.538 personer, som fik placebo (2.598 i CYD14 og 6.940 i CYD15) i alderen 6 til 16 år.

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

Effekt blev vurderet i en aktiv fase på 25 måneder, hvorunder overvågning blev foretaget med henblik på at maksimere detektion af alle symptomatiske virologisk bekræftede tilfælde af denguevirus (VCD) uanset sværhedsgrad. Den aktive detektion af symptomatiske denguetilfælde begyndte på dagen for den første injektion og varede i mindst 13 måneder efter den tredje injektion.

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

Der blev udført eksplorative analyser af vaccineeffekt ud fra dengue-serostatus, som blev målt med plaquereduktions-neutraliseringstest (PRNT) ved *baseline* (inden den første injektion) i immunogenicitetsundergrupperne med hver 2.000 personer i CYD14 og CYD15 og 300 personer i CYD23. Af de 2.580 personer i alderen 6-16 år i denne undergruppe (ca. 80%), som var seropositive for denguefeber ved *baseline*, fik 1.729 personer vaccinen (656 personer i CYD14 og 1.073 i CYD15) og 851 personer fik placebo (339 i CYD14 og 512 i CYD15) (se også underafsnittet Immunogenicitet).

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

Resultater for Vaccineeffekt (VE) i henhold til det primære effektmål (tilfælde af symptomatisk VCD, som forekommer i perioden på 25 måneder efter den første dosis) hos personer i alderen fra 6 til 16 år (enhver serostatus ved *baseline*) vises i **Tabel 22** for studie CYD14, CYD15 og CYD23.

Tabel 2: VE mod symptomatisk VCD tilfælde i perioden på 25 måneder efter den første dosis forårsaget af hvilken som helst af de 4 serotyper hos personer i alderen fra 6 til 16 år (enhver serostatus ved *baseline*).

	CYD14		CYD15		CYD23		Samlede CYD14+CYD15		Samlede* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe
Tilfælde / personår	166/103 52	220/50 39	227/268 83	385/132 04	62/4336	46/218 4	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 personer per studie

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

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

KI: Konfidensinterval.

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

Hos personer i alderen fra 6 til 16 år blev effekten af Dengvaxia mod virologisk bekræftede tilfælde af denguevirus (VCD) forårsaget af hvilken som helst af de 4 serotyper påvist i alle tre studier, CYD14, CYD15 og CYD23 (se **Tabel 22**).

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

VE mod symptomatiske VCD tilfælde hos personer i alderen fra 6 til 16 år

Resultater for Vaccineeffekt (VE) i henhold til eksplorative analyser af tilfælde af symptomatisk VCD, som forekommer i perioden på 25 måneder efter den første dosis hos personer i alderen fra 6 til 16 år, som er seropositive ved *baseline*, vises i **Tabel 2** for immunogenicitetsundergrupperne i studie CYD14, CYD15 og CYD23.

Tabel 3: VE mod symptomatiske VCD tilfælde i perioden på 25 måneder efter den første dosis forårsaget af hvilken som helst af de 4 serotyper hos personer i alderen fra 6 til 16 år (seropositive for denguefeber ved *baseline*).

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

N: antal personer per studie

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

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

KI: konfidensinterval.

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

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

De fire serotyper bidrog til den samlede vaccineeffekt (VE). Data er begrænsede, da immunstatus ved *baseline* oprindeligt blev indsamlet i en afgrænset undergruppe af personer. VE mod symptomatisk

VCD forårsaget af serotype 1 [76,8 (46,1; 90,0)] og serotype 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] synes at være lavere i forhold til serotype 3 [89,6 (63,7; 97,0)] og serotype 4 [96,5 (73,4; 99,5)] i perioden på 25 måneder efter den første dosis hos personer i alderen 6 til 16 år, som er seropositive ved *baseline* (immunogenicitetsundergrupperne i studie CYD14, CYD15 og CYD23). Virkningen synes at være en anelse lavere hos børn i alderen 6-8 år sammenlignet med børn i alderen 9-16 år.

VE mod tilfælde af VCE der var alvorlige og krævede indlæggelse hos personer i alderen 6-16 år
Hos personer i alderen 6 til 16 år, som var dengue-seropositive ved *baseline* (immunogenicitetsundergruppe), blev der rapporteret to tilfælde af klinisk alvorligt VCD i CYD14 og et tilfælde i CYD15 i perioden på 25 måneder efter den første injektion i kontrolgruppen *versus* ingen tilfælde i vaccinegruppen. I kontrolgruppen blev der rapporteret otte tilfælde af VCD, der medførte indlæggelse i CYD14 *versus* et tilfælde i vaccinegruppen og to tilfælde af VCD, der medførte indlæggelse i CYD15 *versus* ingen rapporterede tilfælde i vaccinegruppen. Disse data er inkonklusive på grund af det lave antal tilfælde i immunogenicitetsundergruppen.

Virningen blev undersøgt i moderat-høj endemiske områder. Omfanget af beskyttelse kan muligvis ikke ekstrapoleres til andre epidemiologiske situationer.

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

Ingen studier vedrørende klinisk effekt er blevet udført hos personer i alderen fra 17 til 45 år fra endemiske områder. Den kliniske effekt af vaccinen er baseret på *bridging* af immunogenicitetsdata (se nedenfor i afsnittet Immunogenicitetsdata for personer i alderen fra 18 til 45 år i endemiske områder).

Langtidsbeskyttelse

Begrænsede data viser en tendens til at virkningen aftager over tid. I de sidste 2 år af opfølgningen (år 5 og 6) efter den første dosis var vaccineeffekt mod symptomatisk VCD (immunogenicitetsundergruppe, samlet CYD14+CYD15) 14,6 % (95 % KI: -74,7; 58,3) hos personer i alderen 6 til 16 år, som tidligere havde haft denguevirusinfektion. Virkningens varighed kan variere i forhold til den epidemiologiske situation.

Immunogenicitet

Der er ikke blevet etableret et immunologisk korrelat for beskyttelse. Under den kliniske udvikling blev der indsamlet immunogenicitetsdata hos i alt cirka 7.262 personer i alderen fra 9 måneder til 60 år, som fik mindst én injektion med vaccinen.

Blandt disse personer fik i alt 3.498 personer i alderen fra 6 til 45 år fra endemiske områder, og som var immune over for dengue, mindst én injektion med Dengvaxia. De fleste af personerne var i alderen fra 6 til 17 år (n=2.836).

Under den kliniske udvikling blev neutraliserende antistof-titre målt for hver serotype med plaquereduktions-neutraliseringstest (PRNT) og vist som geometrisk gennemsnitstitre (GMT'er).

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

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

Immunogenicitetsdata for personer i alderen fra 6 til 8 år i endemiske områder

GMT'er ved *baseline* og 28 dage efter 3. dosis hos personer i alderen fra 6 til 8 år i CYD14 vises i tabel 4.

Tabel 4: Immunogenicitet for dengue-seropositive personer i alderen 6 til 8 år i CYD14 fra

endemiske områder

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

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

KI: Konfidensinterval

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

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

GMT'er ved *baseline* og 28 dage efter 3. dosis hos personer i alderen fra 9 til 16 år i CYD14 og CYD15 vises i tabel 5.

Tabel 5: Immunogenicitet for dengue-seropositive personer i alderen fra 9 til 16 år i CYD14 og CYD15 fra endemiske områder

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Inden injektion 1 GMT	Efter injektion 3 GMT	Inden injektion 1 GMT	Efter injektion 3 GMT	Inden injektion 1 GMT	Efter injektion 3 GMT	Inden injektion 1 GMT	Efter injektion 3 GMT
		(95 % KI)	(95 % KI)	(95 % KI)	(95 % KI)	(95 % KI)	(95 % KI)	(95 % KI)	(95 % KI)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)
CYD15	1.048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)

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

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

KI: Konfidensinterval

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

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

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

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

GMT'er ved *baseline* og 28 dage efter dosis 3 hos personer i alderen fra 18 til 45 år vises i tabel 6.

Tabel 6: Immunogenicitet for dengue-seropositive personer i alderen fra 18 til 45 år fra endemiske områder

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Inden injektion 1 GMT	Efter injektion 3 GMT	Inden injektion 1 GMT	Efter injektion 3 GMT	Inden injektion 1 GMT	Efter injektion 3 GMT	Inden injektion 1 GMT	Efter injektion 3 GMT
		(95 % KI)	(95 % KI)	(95 % KI)	(95 % KI)	(95 % KI)	(95 % KI)	(95 % KI)	(95 % KI)
CYD22	19	408 (205; 810)	785	437 (240; 797)	937	192 (117; 313)	482 (357; 651)	86,5 (41,2; 182)	387 (253; 591)

			(379; 1.626)		(586; 1.499)				
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 personer med tilgængelige antistof-titre for det relevante effektmål

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

KI: Konfidensinterval

CYD28: Lav-endemisk land

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

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

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

Langvarig persistens af antistoffer

GMT'erne opretholdtes i op til 5 år efter 3. dosis hos personer i alderen 6 år og derover i studie CYD14 og CYD15. Ved år 5 efter den tredje injektion var GMT'erne stadig højere i forhold til GMT'erne før vaccination på trods af en reduktion i GMT'er for alle 4 serotyper sammenlignet med GMT'er efter 3. dosis. GMT-niveauer afhænger af alder og dengue-serostatus ved *baseline*.

Virkingen af en booster-dosis efter en 3-dosisplan blev undersøgt hos personer i alderen 9-50 år, som var bosat i endemiske områder (studie CYD63, CYD64, CYD65). Der blev observeret ingen eller kun en beskeden kortvarig stigning i neutraliserende Ab-titre efter booster-dosis. Virkingen af booster varierede på tværs af serotyper og studier. Årsagen til den manglende/begrænsede boostervirkning med Dengvaxia er stadig ukendt med hensyn til mekanismer og den kliniske signifikans.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ikke blevet udført farmakokinetiske studier med Dengvaxia.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra toksicitet efter gentagne doser, herunder vurdering af lokal tolerance og et toksikologiprogram for udvikling og reproduktion. Et neurovirulensstudie viser, at CYD denguevaccine ikke er neurotoksisk.

6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver:

Essentielle aminosyrer, herunder phenylalanin

Ikke-essentielle aminosyrer

Argininhydrochlorid

Saccharose

Trehalosedihydrat

Sorbitol (E420)

Trometamol

Urea
Saltsyre og natriumhydroxid til pH-justering

Solvens:
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dengvaxia må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af Dengvaxia, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Pakningsstørrelse: 1 stk. eller 10 stk.

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

Pakningsstørrelse: 1 stk. eller 10 stk.

Vippehætten på de fyldte injektionssprøjter indeholder et derivat af naturgummi-latex.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Dengvaxia skal rekonstitueres inden administration.

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

1. Sæt en steril kanyle på den fyldte injektionssprøjte til overførsel af solvens. Kanylen sættes godt fast på injektionssprøjten ved at dreje den en kvart omgang.
2. Overfør hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte til hætteglasset med pulver.
3. Vip forsigtigt indtil pulveret er helt opløst.

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

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

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

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

7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. december 2018
Dato for seneste fornyelse: 11. august 2023

10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1 LÆGEMIDLETS NAVN

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

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

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

**CCID₅₀: 50 % infektionsdosis i cellekultur.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

En dosis (0,5 ml) indeholder 8 mikrogram phenylalanin og 1,76 milligram sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3 LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension

Hvidt, homogent, frysetørret pulver med mulig tilbagetrækning ved basen (mulig ringformet sammenklumpning).

Solvensen er en klar, farveløs opløsning.

4 KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dengvaxia er indiceret til forebyggelse af denguefeber forårsaget af denguevirus-serotyperne 1, 2, 3 og 4 hos personer i alderen fra 6 til 45 år med test-bekræftet denguevirusinfektion i anamnesen (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Anvendelse af Dengvaxia skal ske ifølge officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Børn og voksne i alderen fra 6 til 45 år

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

Boosterdosis

Betydningen af og det mest henstigtsmæssige tidspunkt for boosterdosis er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1.

Pædiatrisk population under 6 år

Dengvaxias sikkerhed og virkning hos børn under 6 år er ikke klarlagt.

Dengvaxia bør ikke anvendes til børn under 6 år (se pkt. 4.4 og 4.8).

Administration

Immunisering bør foretages ved subkutan injektion, helst i overarmen i deltamuskelregionen.

Må ikke injiceres intravaskulært.

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller efter tidligere administration af Dengvaxia eller en vaccine, som indeholder de samme komponenter.

Personer med medfødt eller erhvervet cellemedieret immundefektsygdom, herunder immunosuppressive behandlinger, såsom kemoterapi eller høje doser af systemiske kortikosteroider (f.eks. 20 mg eller 2 mg/kg prednison i 2 uger eller mere) inden for 4 uger før vaccination.

Personer med symptomatisk HIV-infektion eller med asymptomatisk HIV-infektion, når det er ledsaget af tegn på svækket immunfunktion.

Gravide kvinder (se pkt. 4.6).

Ammende kvinder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Overfølsomhed

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

Interkurrent sygdom

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

Synkope

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

Screening for tidligere denguevirusinfektion forud for vaccination

Personer, som ikke tidligere har været inficeret med denguevirus, bør ikke vaccineres, da der er set en øget risiko for indlæggelse pga. denguefeber samt klinisk alvorlig denguefeber, som er observeret

under den langsigtede opfølgning på de pivotale, kliniske studier hos vaccinerede personer, som ikke tidligere har været inficeret (se pkt. 4.8).

I tilfælde af manglende dokumentation for denguefeber i anamnesen skal tidligere infektion med denguefeber bekræftes ved en test før vaccination. For at undgå falsk positive bør der kun anvendes testmetoder, der i tilstrækkelig grad kan teste for specificitet og krydsreaktivitet baseret på lokal sygdomsepidemiologi i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.

I ikke-endemiske områder eller områder med lav smitte bør anvendelse af vaccinen begrænses til personer, der med stor sandsynlighed vil blive eksponeret for dengue i fremtiden.

Jo lavere andel af ægte seropositive personer, desto højere er risikoen for falske seropositive med enhver test til bestemmelse af dengue serostatus. Derfor bør test forud for vaccination og vaccination begrænses til personer, som med stor sandsynlighed har haft dengueinfektion tidligere (f.eks. personer, som har boet eller gentagne gange opholdt sig i endemiske områder). Målet er at minimere risikoen for falsk positive testresultater.

Særlige populationer

Fertile kvinder

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

Rejsende

Der foreligger ingen kliniske data, som understøtter vaccination af personer, der bor i ikke-endemiske områder og som kun har en lille sandsynlighed for tidligere at have haft denguevirusinfektion og som kun lejlighedsvis rejser til endemiske områder. Derfor kan vaccination af disse personer ikke anbefales.

Beskyttelse

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

Dengvaxia indeholder phenylalanin og natrium

Dette lægemiddel indeholder 8 mikrogram phenylalanin i hver 0,5 ml dosis. Phenylalanin kan være skadeligt, hvis du har phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin opbygges, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

Dengvaxia indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,5 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Vaccine-lægemiddel interaktion

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

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

Vaccine-vaccine interaktion

Dengvaxia er blevet undersøgt i et klinisk studie vedr. samtidig administration af Tdap

(tetanustoksoid, reduceret difteritoksoid og acellær pertussisvaccine, adsorberet) (629 dengue-seropositive personer ved *baseline*, i alderen 9-60 år). Ved måling 28 dage efter Tdap-boosterdosis hos dengue-seropositive personer sås der non-inferioritet af det humorale immunrespons over for alle Tdap-antigener, udløst ved Tdap booster-dosis administreret samtidigt med den første dosis Dengvaxia, sammenlignet med sekventiel administration. Hos dengue-seropositive personer inducerede den første dosis Dengvaxia et lignende immunrespons (hvad angår geometriske middeltitre [GMT'er] og seropositive rater) mod alle 4 dengue-serotyper i både gruppen med samtidig administration og i gruppen med sekventiel administration.

Dengvaxia er blevet undersøgt i to kliniske studier med bivalente og kvadrivalente HPV-vacciner (human papillomavirus vaccine, rekombinant) (305 dengue-seropositive personer ved *baseline*, i alderen 9-14 år og 197 dengue-seropositive personer ved *baseline*, i alderen 9-13 år). Non-inferioritet af det humorale immunrespons over for bivalente og kvadrivalente HPV-vacciner / Dengvaxia ved dag 28 efter den sidste injektion kunne ikke vurderes, da antallet af evaluerbare personer var begrænset. Immunogenicitetsanalyser i gruppen med samtidig administration og i gruppen med sekventiel administration var udelukkende deskriptive.

Bivalent HPV-vaccine viste sammenlignelige GMT'er i både gruppen med samtidig administration og i gruppen med sekventiel administration, og GMT-forholdet mellem grupperne (samtidig/sekventiel administration) var tæt på 1 for både HPV-16 og HPV-18. GMT-forholdet mellem grupperne (samtidig/sekventiel administration) var tæt på 1 for alle 4 dengue-serotyper.

For det kvadrivalente HPV var GMT-forholdet mellem grupperne (samtidig/sekventiel administration) tæt på 1 for HPV-6 og ca. 0,80 for HPV-11, HPV-16 og HPV-18. GMT-forholdet mellem grupperne (samtidig/sekventiel administration) var tæt på 1 for serotyperne 1 og 4 og tæt på 0,80 for serotyperne 2 og 3.

Den kliniske relevans af disse observationer kendes ikke.

I ingen af studierne sås der tegn på en øget forekomst af reaktogenicitet eller ændring i vaccineres sikkerhedsprofil, når Tdap eller HPV-vacciner blev administreret samtidigt med Dengvaxia.

Hvis Dengvaxia gives samtidig med en anden injicerbare vaccine, skal vaccinerne altid administreres på separate injektionssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Som med andre levende, svækkede vacciner skal kvinder i den fertile alder anvende effektiv prævention i mindst en måned efter hver dosis.

Graviditet

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

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

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

Amning

Dyrestudier indikerede hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår amning. Der er meget begrænset erfaring vedrørende udskillelse af denguevirus i modermælk. Da Dengvaxia er en levende, svækket vaccine, og der er meget begrænset erfaring fra data efter markedsføring med Dengvaxia hos ammende kvinder, er vaccinen kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Ingen specifikke studier er blevet udført vedrørende fertilitet. Dyrestudier indikerede ingen skadelige virkninger, hvad angår fertilitet hos hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede reaktioner var hovedpine (51 %), smerter ved injektionsstedet (49 %), utilpashed (41 %), myalgi (41 %), asteni (32 %) og feber (14 %).

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

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

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er angivet i henhold til følgende hyppighed:

Meget almindelig: $\geq 1/10$

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

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

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

Meget sjælden: $< 1/10.000$

Sikkerhedsprofilen vist i **tabel 1** er baseret på en samlet analyse fra udvalgte kliniske studier og kommerciel anvendelse.

Tabel 1: Bivirkninger fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring

Systemorganklasse Bivirkninger	Børn og unge 6-17 år	Voksne 18-45 år
	Hyppighed	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme		
Infektion i de øvre luftveje	Ikke almindelig	
Nasofaryngitis	Sjælden	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem		
Lymfadenopati	Ingen ⁺	Ikke almindelig
Immunsystemet		

Systemorganklasse Bivirkninger	Børn og unge 6-17 år	Voksne 18-45 år
	Hyppighed	Hyppighed
Allergiske reaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner*	Meget sjælden	
Nervesystemet		
Hovedpine	Meget almindelig	
Svimmelhed	Sjælden	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Hoste	Sjælden	Ikke almindelig
Orofaryngealsmerter	Sjælden	Ikke almindelig
Rhinorré	Sjælden	Ingen ⁺
Mave-tarm-kanalen		
Opkastning	Ikke almindelig	
Kvalme	Sjælden	Ikke almindelig
Mundtørhed	Ingen ⁺	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv		
Udslæt	Sjælden	Ikke almindelig
Urticaria	Sjælden	Ingen ⁺
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Myalgi	Meget almindelig	
Smerter i nakken	Sjælden	Ikke almindelig
Artralgi	Ingen ⁺	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Utilpashed	Meget almindelig	
Asteni	Meget almindelig	
Feber	Meget almindelig	Almindelig
Kuldegysninger	Sjælden	Ikke almindelig
Træthed	Ingen ⁺	Ikke almindelig
Smerter ved injektionsstedet	Meget almindelig	
Erytem ved injektionsstedet	Meget almindelig	Almindelig
Hævelse ved injektionsstedet	Almindelig	
Pruritus ved injektionsstedet	Ikke almindelig	Almindelig
Forhærdning ved injektionsstedet	Ikke almindelig	
Blødning ved injektionsstedet	Ikke almindelig	Sjælden
Hæmatom ved injektionsstedet	Ikke almindelig	Almindelig
Varme ved injektionsstedet	Ingen ⁺	Ikke almindelig

* Bivirkninger fra spontan rapportering.

⁺ Ikke observeret hos denne population.

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

I en eksplorativ analyse af den langsigtede opfølgning fra den første injektion i tre studier vedrørende effekt blev der set en øget risiko for indlæggelse pga. denguefeber, herunder klinisk alvorlig denguefeber (hovedsageligt grad 1 eller 2 hæmoragisk denguefeber [WHO 1997]) hos vaccinerede personer uden tidligere denguevirusinfektion. Data fra de pivotale, kliniske studier viser, at over en periode på 6 år var risikoen for alvorlig dengueinfektion, hos personer uden tidligere dengueinfektion, øget hos personer i alderen 6-16, som var vaccineret med Dengvaxia sammenlignet med ikke-vaccinerede personer i samme aldersgruppe. Estimer fra den langsigtede analyse antyder, at start af den øgede risiko hovedsageligt var i det 3. år efter den første injektion.

Denne øgede risiko blev ikke set hos personer, som tidligere havde været inficeret med denguevirus (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Pædiatriske data hos personer i alderen fra 6 til 17 år

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

Urticaria (sjælden) blev kun rapporteret hos personer i alderen fra 6 til 17 år.

Pædiatriske data hos personer på under 6 år, dvs. uden for aldersindikationen

Reaktogenicitets-undergruppen af personer under 6 år inkluderer 2.192 personer, som følger: 1.287 personer under 2 år og 905 personer i alderen fra 2 til 5 år.

Hos personer i alderen fra 2 til 5 år, sammenlignet med personer over 6 år, blev hævelse ved injektionsstedet rapporteret hyppigere (hyppighed: meget almindelig) og følgende bivirkninger blev yderligere rapporteret (hyppighed: ikke almindelig): makulopapuløst udslæt og nedsat appetit.

Hos personer i alderen fra 2 til 5 år uden tidligere dengueinfektion viste langsigtede opfølgingsdata en øget risiko for denguefeber, som krævede indlæggelse, herunder klinisk alvorlig denguefeber, hos vaccinerede personer sammenlignet med ikke-vaccinerede personer (se pkt. 4.4).

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Ingen tilfælde af overdosering er blevet indberettet.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, virusvacciner, ATC-kode: J07BX04

Virkningsmekanisme

Dengvaxia indeholder levende, svækkede vira. Efter administration replikerer viraene lokalt og fremkalder neutraliserende antistoffer og cellemedierede immunresponser mod de fire denguevirus-serotyper.

Klinisk virkning

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

I fase IIb studiet blev i alt 4.002 personer i alderen fra 4 til 11 år randomiseret til at få Dengvaxia eller en kontrol, uanset tidligere dengueinfektion. Af disse var 3.285 personer i alderen 6 til 11 år (2.184 i vaccinegruppen og 1.101 i kontrolgruppen).

I de 2 pivotale fase III hovedstudier (CYD14 og CYD15) blev i alt cirka 31.000 personer i alderen 2 til 16 år randomiseret til at få enten Dengvaxia eller placebo, uanset tidligere dengueinfektion. Af disse var der 19.107 personer, som fik Dengvaxia (5.193 personer i CYD14 og 13.914 personer i CYD15) og 9.538 personer, som fik placebo (2.598 i CYD14 og 6.940 i CYD15) i alderen 6 til 16 år.

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

Effekt blev vurderet i en aktiv fase på 25 måneder, hvorunder overvågning blev foretaget med henblik på at maksimere detektion af alle symptomatiske virologisk bekræftede tilfælde af denguevirus (VCD) uanset sværhedsgrad. Den aktive detektion af symptomatiske denguetilfælde begyndte på dagen for den første injektion og varede i mindst 13 måneder efter den tredje injektion.

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

Der blev udført eksplorative analyser af vaccineeffekt ud fra dengue-serostatus, som blev målt med plaquereduktions-neutraliseringstest (PRNT) ved *baseline* (inden den første injektion) i immunogenicitetsundergrupperne med hver 2.000 personer i CYD14 og CYD15 og 300 personer i CYD23. Af de 2.580 personer i alderen 6-16 år i denne undergruppe (ca. 80%), som var seropositive for denguefeber ved *baseline*, fik 1.729 personer vaccinen (656 personer i CYD14 og 1.073 i CYD15) og 851 personer fik placebo (339 i CYD14 og 512 i CYD15) (se også underafsnittet Immunogenicitet).

Klinisk effektdata for personer i alderen fra 6 til 16 år i endemiske områder, enhver serostatus ved baseline

Resultater for Vaccineeffekt (VE) i henhold til det primære effektmål (tilfælde af symptomatisk VCD, som forekommer i perioden på 25 måneder efter den første dosis) hos personer i alderen fra 6 til 16 år (enhver serostatus ved *baseline*) vises i **Tabel 2** for studie CYD14, CYD15 og CYD23.

Tabel 2: VE mod symptomatiske VCD tilfælde i perioden på 25 måneder efter den første dosis forårsaget af hvilken som helst af de 4 serotyper hos personer i alderen fra 6 til 16 år (enhver serostatus ved *baseline*).

	CYD14		CYD15		CYD23		Samlede CYD14+CYD15		Samlede* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine-gruppe	Kontrol- gruppe	Vaccine- gruppe	Kontrol- gruppe
Tilfælde / person år	166/103 52	220/50 39	227/268 83	385/132 04	62/4336	46/218 4	393/37235	605/18243	455/41571	651/2042 7
VE % (95 % KI)	63,3 (54,9; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

N: antal personer per studie

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

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

KI: Konfidensinterval.

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

Hos personer i alderen fra 6 til 16 år blev effekten af Dengvaxia mod virologisk bekræftede tilfælde af denguevirus (VCD) forårsaget af hvilken som helst af de 4 serotyper påvist i alle tre studier, CYD14, CYD15 og CYD23 (se **Tabel 22**).

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

VE mod symptomatiske VCD tilfælde hos personer i alderen fra 6 til 16 år

Resultater for Vaccineeffekt (VE) i henhold til eksplorative analyser af tilfælde af symptomatisk VCD, som forekommer i perioden på 25 måneder efter den første dosis hos personer i alderen fra 6 til 16 år, som er seropositive ved *baseline*, vises i **Tabel 2** for immunogenicitetsundergrupperne i studie CYD14, CYD15 og CYD23.

Tabel 3: VE mod symptomatiske VCD tilfælde i perioden på 25 måneder efter den første dosis forårsaget af hvilken som helst af de 4 serotyper hos personer i alderen fra 6 til 16 år (seropositive for denguefeber ved *baseline*).

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

N: antal personer per studie

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

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

KI: konfidensinterval.

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

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

De fire serotyper bidrog til den samlede vaccineeffekt (VE). Data er begrænsede, da immunstatus ved

baseline oprindeligt blev indsamlet i en afgrænset undergruppe af personer. VE mod symptomatisk VCD forårsaget af serotype 1 [76,8 (46,1; 90,0)] og serotype 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] synes at være lavere i forhold til serotype 3 [89,6 (63,7; 97,0)] og serotype 4 [96,5 (73,4; 99,5)] i perioden på 25 måneder efter den første dosis hos personer i alderen 6 til 16 år, som er seropositive ved *baseline* (immunogenicitetsundergrupperne i studie CYD14, CYD15 og CYD23).

Virkningen synes at være en anelse lavere hos børn i alderen 6-8 år sammenlignet med børn i alderen 9-16 år.

VE mod tilfælde af VCE der var alvorlige og krævede indlæggelse hos personer i alderen 6-16 år
Hos personer i alderen 6 til 16 år, som var dengue-seropositive ved *baseline* (immunogenicitetsundergruppe), blev der rapporteret to tilfælde af klinisk alvorligt VCD i CYD14 og et tilfælde i CYD15 i perioden på 25 måneder efter den første injektion i kontrolgruppen *versus* ingen tilfælde i vaccinegruppen. I kontrolgruppen blev der rapporteret otte tilfælde af VCD, der medførte indlæggelse, i CYD14 *versus* et tilfælde i vaccinegruppen og to tilfælde af VCD, der medførte indlæggelse i CYD15, *versus* ingen rapporterede tilfælde i vaccinegruppen. Disse data er inkonklusive på grund af det lave antal tilfælde i immunogenicitetsundergruppen.

Virkningen blev undersøgt i moderat-høj endemiske områder. Omfanget af beskyttelse kan muligvis ikke ekstrapoleres til andre epidemiologiske situationer.

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

Ingen studier vedrørende klinisk effekt er blevet udført hos personer i alderen fra 17 til 45 år fra endemiske områder. Den kliniske effekt af vaccinen er baseret på *bridging* af immunogenicitetsdata (se nedenfor i afsnittet Immunogenicitetsdata for personer i alderen fra 18 til 45 år i endemiske områder).

Langtidsbeskyttelse

Begrænsede data viser en tendens til at virkningen aftager over tid. I de sidste 2 år af opfølgningen (år 5 og 6) efter den første dosis var vaccineeffekt mod symptomatisk VCD (immunogenicitetsundergruppe, samlet CYD14+CYD15) 14,6 % (95 % KI: -74,7; 58,3) hos personer i alderen 6 til 16 år, som tidligere havde haft denguevirusinfektion. Virkningens varighed kan variere i forhold til den epidemiologiske situation.

Immunogenicitet

Der er ikke blevet etableret et immunologisk korrelat for beskyttelse. Under den kliniske udvikling blev der indsamlet immunogenicitetsdata hos i alt cirka 7.262 personer i alderen fra 9 måneder til 60 år, som fik mindst én injektion med vaccinen.

Blandt disse personer fik i alt 3.498 personer i alderen fra 6 til 45 år fra endemiske områder, og som var immune over for dengue, mindst én injektion med Dengvaxia. De fleste af personerne var i alderen fra 6 til 17 år (n=2.836).

Under den kliniske udvikling blev neutraliserende antistof-titre målt for hver serotype med plaquereduktions-neutraliseringstest (PRNT) og vist som geometrisk gennemsnitstitre (GMT'er).

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

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

Immunogenicitetsdata for personer i alderen fra 6 til 8 år i endemiske områder

GMT'er ved *baseline* og 28 dage efter 3. dosis hos personer i alderen fra 6 til 8 år i CYD14 vises i tabel 4.

Tabel 4: Immunogenicitet for dengue-seropositive personer i alderen 6 til 8 år i CYD14 fra endemiske områder

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

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

KI: Konfidensinterval

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

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

GMT'er ved *baseline* og 28 dage efter 3. dosis hos personer i alderen fra 9 til 16 år i CYD14 og CYD15 vises i tabel 5.

Tabel 5: Immunogenicitet for dengue-seropositive personer i alderen fra 9 til 16 år i CYD14 og CYD15 fra endemiske områder

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)
CYD15	1.048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)

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

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

KI: Konfidensinterval

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

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

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

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

GMT'er ved *baseline* og 28 dage efter dosis 3 hos personer i alderen fra 18 til 45 år vises i tabel 6.

Tabel 6: Immunogenicitet for dengue-seropositive personer i alderen fra 18 til 45 år fra endemiske områder

Studie	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)	Inden injektion 1 GMT (95 % KI)	Efter injektion 3 GMT (95 % KI)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1.626)	437 (240; 797)	937 (586; 1.499)	192 (117; 313)	482 (357; 651)	86,5 (41,2; 182)	387 (253; 591)
CYD28	66	59,8 (36,8; 97,4)	235 (135; 409)	67,1 (40,9; 110)	236 (144; 387)	48,4 (32,9; 71,0)	239 (166; 342)	22,1 (14,7; 33,4)	211 (155; 287)
CYD47	109	324 (236; 445)	688 (524; 901)	363 (269; 490)	644 (509; 814)	394 (299; 519)	961 (763; 1.211)	80,7 (613; 106)	413 (331; 516)

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

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

KI: Konfidensinterval

CYD28: Lav-endemisk land

CYD22: Vietnam; CYD28: Singaper; CYD47: Indien;

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

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

Langvarig persistens af antistoffer

GMT'erne opretholdtes i op til 5 år efter 3. dosis hos personer i alderen 6 år og derover i studie CYD14 og CYD15. Ved år 5 efter den tredje injektion var GMT'erne stadig højere i forhold til GMT'erne før vaccination på trods af en reduktion i GMT'er for alle 4 serotyper sammenlignet med GMT'er efter 3. dosis. GMT-niveauer afhænger af alder og dengue-serostatus ved *baseline*.

Virkingen af en booster-dosis efter en 3-dosisplan blev undersøgt hos personer i alderen 9-50 år, som var bosat i endemiske områder (studie CYD63, CYD64, CYD65). Der blev observeret ingen eller kun en beskeden kortvarig stigning i neutraliserende Ab-titre efter booster-dosis. Virkingen af booster varierede på tværs af serotyper og studier. Årsagen til den manglende/begrænsede boostervirkning med Dengvaxia er stadig ukendt med hensyn til mekanismer og den kliniske signifikans.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ikke blevet udført farmakokinetiske studier med Dengvaxia.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra toksicitet efter gentagne doser, herunder vurdering af lokal tolerance og et toksikologiprogram for udvikling og reproduktion. Et neurovirulensstudie viser, at CYD denguevaccine ikke er neurotoksisk.

6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver:

Essentielle aminosyrer, herunder phenylalanin

Ikke-essentielle aminosyrer

Argininhydrochlorid

Saccharose

Trehalosedihydrat

Sorbitol (E420)

Trometamol

Urea

Saltsyre og natriumhydroxid til pH-justering

Solvens:

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dengvaxia må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af Dengvaxia, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Pakningsstørrelse: 5 stk.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Dengvaxia skal rekonstitueres inden administration.

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

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

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

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

Inden hver injektion skal den rekonstituerede suspension hvirvles forsigtigt igen.

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

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

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

Et delvist brugt flerdosis hætteglas skal øjeblikkeligt kasseres, hvis:

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

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

7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1338/005

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. december 2018

Dato for seneste fornyelse: 11. august 2023

10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

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

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

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

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

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

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

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

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

- Uddannelsesmateriale til læger

Uddannelsesmateriale til lægerne skal indeholde:

- Produktresumé
- En vejledning til læger og sundhedspersonale

Vejledningen til læger og sundhedspersonale skal indeholde følgende nøgleelementer:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter rekonstitution indeholder en dosis (0,5 ml) 4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀ af hver serotype af kimær gul feber denguevirus (1, 2, 3 og 4) (levende, svækket).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

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

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

Pakningsstørrelse: 1 stk. eller 10 stk.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses. Beskyttes mod lys.
Skal anvendes umiddelbart efter rekonstitution.

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Dengvaxia - Pulver (1 dosis) i hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis
1D

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Dengvaxia - solvens i en fyldt injektionssprøjte (0,5 ml)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis - 0,5 ml
1D

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter rekonstitution indeholder en dosis (0,5 ml) 4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀ af hver serotype af kimær gul feber denguevirus (1, 2, 3 og 4) (levende, svækket).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

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

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses. Beskyttes mod lys.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1338/005

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Dengvaxia - Pulver (5 doser) i hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 doser
5D

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Dengvaxia - solvens i hætteglas (2,5 ml)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 doser - 2,5 ml
5D

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

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

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

Dengvaxia gives til voksne, unge mennesker og børn (i alderen fra 6 til 45 år), som tidligere har været inficeret med denguevirus, som er blevet påvist i en test (se også punkt 2 og 3).

Dengvaxia skal anvendes ifølge de officielle anbefalinger.

Sådan virker vaccinen

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

Hvad er dengue og denguefeber?

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

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

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

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

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

Brug ikke Dengvaxia:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Vaccination uden tidligere smitte med denguevirus kan medføre en øget risiko for mere alvorlig denguefeber. Dette kan medføre indlæggelse, hvis du/dit barn senere stikkes af en myg smittet med denguevirus.

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

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

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

Rejsende

Vaccination anbefales ikke, hvis du aldrig har boet i et område, hvor dengueinfektioner forekommer regelmæssigt, og hvis du planlægger kun lejlighedsvis at rejse til et område, hvor dengueinfektioner forekommer regelmæssigt.

Vigtig information om den opnåede beskyttelse

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

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

Yderligere sikkerhedsforanstaltninger

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

Små børn

Vaccinen må ikke gives til børn under 6 år, da sikkerheden og virkningen af Dengvaxia ikke er blevet klarlagt.

Brug af andre lægemidler eller vacciner sammen med Dengvaxia

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn bruger andre vacciner eller lægemidler, for nylig har brugt andre vacciner eller lægemidler eller planlægger at bruge andre vacciner eller lægemidler.

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

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

Dengvaxia kan gives samtidigt med difterivaccine, stivkrampevaccine, kighostevaccine eller HPV-vaccine (human papillomavirus vaccine). Hvis der injiceres mere end én vaccine på samme tid, skal de gives på forskellige injektionssteder.

Graviditet og amning

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

Hvis du eller din datter:

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Dengvaxia indeholder phenylalanin, natrium og sorbitol

Dengvaxia indeholder 41 mikrogram phenylalanin i hver 0,5 ml dosis. Phenylalanin kan være skadeligt, hvis du har phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

Dengvaxia indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr 0,5 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dengvaxia indeholder 9,38 mg sorbitol i hver 0,5 ml dosis.

3. Sådan skal du bruge Dengvaxia

Tidligere infektion med denguevirus skal være påvist ved en test, som enten er dokumenteret i sygehistorien eller foretaget forud for vaccinationen.

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

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

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

Dengvaxia skal anvendes ifølge de officielle anbefalinger.

Instruktioner i klargøring af vaccinen beregnet til sundhedspersoner er inkluderet sidst i indlægssedlen.

Hvis du eller dit barn har glemt en injektion med Dengvaxia

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

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaktioner

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

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

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

Andre alvorlige reaktioner

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

Andre bivirkninger

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

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

- hovedpine
- muskelsmerter (myalgi)
- generel utilpashed (har det dårligt)
- svaghed (asteni)
- reaktioner på injektionsstedet: smerter og rødme (erytem)
- feber.

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

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

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

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

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

- allergiske reaktioner.

Yderligere bivirkninger hos voksne:

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

- hævede kirtler (lymfadenopati)
- mundtørhed
- ledsmerter (artralgi)
- varme på injektionsstedet
- træthed.

Yderligere bivirkninger hos børn og unge (i alderen fra 6 til og med 17 år):

Sjælden: (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- snue (løbende næse)
- kløende udslæt.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar Dengvaxia utilgængeligt for børn.

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

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

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

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

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dengvaxia indeholder:

- Efter rekonstitution indeholder en dosis (0,5 ml) 4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀* af hver serotype af kimær gul feber denguevirus** (1, 2, 3 og 4) (levende, svækket).
* CCID₅₀: 50 % infektionsdosis i cellekultur.
**Produceret i Vero-celler ved rekombinant DNA-teknologi. Produktet indeholder genetisk modificerede organismer (GMO'er).
- Øvrige indholdsstoffer: Essentielle aminosyrer, herunder phenylalanin, ikke-essentielle aminosyrer, argininhydrochlorid, saccharose, trehalosedihydrat, sorbitol (E420), trometamol, urea, natriumchlorid, vand til injektionssvæsker og saltsyre og natriumhydroxid til pH-justering.

Udseende og pakningsstørrelser

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

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

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

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

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller:

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

Eller

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

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

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel.: +39 02 39394275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ 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 Winthrop Industrie Tél: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

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

Andre informationskilder

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

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

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

Rekonstitution og håndtering af enkelt-dosis pakningsstørrelse

Dengvaxia skal rekonstitueres inden administration.

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

1. Sæt en steril kanylen på den fyldte injektionssprøjte til overførsel af solvens. Kanylen sættes godt fast på injektionssprøjten ved at dreje den en kvart omgang.
2. Overfør hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte til hætteglasset med pulver.
3. Vip forsigtigt indtil pulveret er helt opløst.

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

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

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

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

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

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

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

Dengvaxia gives til voksne, unge mennesker og børn (i alderen fra 6 til 45 år), som tidligere har været inficeret med denguevirus, som er blevet påvist i en test (se også punkt 2 og 3).

Dengvaxia skal anvendes ifølge de officielle anbefalinger.

Sådan virker vaccinen

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

Hvad er dengue og denguefeber?

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

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

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

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

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

Brug ikke Dengvaxia:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Vaccination uden tidligere smitte med denguevirus kan medføre en øget risiko for mere alvorlig denguefeber. Dette kan medføre indlæggelse, hvis du/dit barn senere stikkes af en myg smittet med denguevirus.

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

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

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

Rejsende

Vaccination anbefales ikke, hvis du aldrig har boet i et område, hvor dengueinfektioner forekommer regelmæssigt, og hvis du planlægger kun lejlighedsvis at rejse til et område, hvor dengueinfektioner forekommer regelmæssigt.

Vigtig information om den opnåede beskyttelse

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

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

Yderligere sikkerhedsforanstaltninger

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

Små børn

Vaccinen må ikke gives til børn under 6 år, da sikkerheden og virkningen af Dengvaxia ikke er blevet klarlagt.

Brug af andre lægemidler eller vacciner sammen med Dengvaxia

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn bruger andre vacciner eller lægemidler, for nylig har brugt andre vacciner eller lægemidler eller planlægger at bruge andre vacciner eller lægemidler.

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

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

Dengvaxia kan gives samtidigt med difterivaccine, stivkrampevaccine, kighostevaccine eller HPV-vaccine (human papillomavirus vaccine). Hvis der injiceres mere end én vaccine på samme tid, skal de gives på forskellige injektionssteder.

Graviditet og amning

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

Hvis du eller din datter:

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Dengvaxia indeholder phenylalanin, natrium og sorbitol

Dengvaxia indeholder 8 mikrogram phenylalanin i hver 0,5 ml dosis. Phenylalanin kan være skadeligt, hvis du har phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

Dengvaxia indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr 0,5 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dengvaxia indeholder 1,76 mg sorbitol i hver 0,5 ml dosis.

3. Sådan skal du bruge Dengvaxia

Tidligere infektion med denguevirus skal være påvist ved en test, som enten er dokumenteret i sygehistorien eller foretaget forud for vaccinationen.

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

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

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

- Den tredje injektion 6 måneder efter den anden injektion.

Dengvaxia skal anvendes ifølge de officielle anbefalinger.

Instruktioner i klargøring af vaccinen beregnet til sundhedspersoner er inkluderet sidst i indlægssedlen.

Hvis du eller dit barn har glemt en injektion med Dengvaxia

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

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaktioner

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

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

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

Andre alvorlige reaktioner

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

Andre bivirkninger

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

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

- hovedpine
- muskelsmerter (myalgi)
- generel utilpashed (har det dårligt)
- svaghed (asteni)
- reaktioner på injektionsstedet: smerter og rødme (erytem)
- feber.

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

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

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

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

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

- allergiske reaktioner.

Yderligere bivirkninger hos voksne:

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

- hævede kirtler (lymfadenopati)
- mundtørhed
- ledsmerter (artralgi)
- varme på injektionsstedet
- træthed.

Yderligere bivirkninger hos børn og unge (i alderen fra 6 til og med 17 år):

Sjælden: (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- snue (løbende næse)
- kløende udslæt.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar Dengvaxia utilgængeligt for børn.

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

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfrys.

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

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

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dengvaxia indeholder:

- Efter rekonstitution indeholder en dosis (0,5 ml) 4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀* af hver serotype af kimær gul feber denguevirus** (1, 2, 3 og 4) (levende, svækket).
* CCID₅₀: 50 % infektionsdosis i cellekultur.
**Produceret i Vero-celler ved rekombinant DNA-teknologi. Produktet indeholder genetisk modificerede organismer (GMO'er).
- Øvrige indholdsstoffer: Essentielle aminosyrer, herunder phenylalanin, ikke-essentielle aminosyrer, argininhydrochlorid, saccharose, trehalosedihydrat, sorbitol (E420), trometamol, urea, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker og saltsyre og natriumhydroxid til pH-justering.

Udseende og pakningsstørrelser

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

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

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

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

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller:

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

Eller

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

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

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel.: +39 02 39394275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ 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 Winthrop Industrie Tél: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

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

Andre informationskilder

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

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

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

Rekonstitution og håndtering af flerdosis pakningsstørrelse

Dengvaxia skal rekonstitueres inden administration.

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

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

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

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

Inden hver injektion skal den rekonstituerede suspension vippes forsigtigt igen.

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

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

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

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

Et delvist brugt flerdosis hætteglas skal øjeblikkeligt kasseres, hvis:

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

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