

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dengvaxia, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
dengue tetravalent vaccin (levend, verzwakt)

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een dosis (0,5 ml) bevat na reconstitutie:

Chimerisch gele koorts denguevirus serotype 1 (levend, verzwakt)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dosis**
Chimerisch gele koorts denguevirus serotype 2 (levend, verzwakt)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dosis**
Chimerisch gele koorts denguevirus serotype 3 (levend, verzwakt)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dosis**
Chimerisch gele koorts denguevirus serotype 4 (levend, verzwakt)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dosis**

*Geproduceerd in Vero-cellen met behulp van recombinant-DNA-recombinatietechniek. Dit product bevat genetisch gemodificeerde organismen (GMO's, genetically modified organisms).

**CCID₅₀: 50% Celcultuur infectieuze dosis.

Hulpstoffen met bekend effect

Eén dosis (0,5 ml) bevat 41 microgram fenylalanine en 9,38 milligram sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

Wit, homogeen, gevriesdroogd poeder met mogelijke klontvorming onderin (een ringvormige klont is mogelijk).

Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dengvaxia is geïndiceerd voor de preventie van dengue veroorzaakt door serotypes 1, 2, 3 en 4 van het denguevirus bij personen van 6 tot 45 jaar met eerdere dengue-infectie, bevestigd met een test (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

Dengvaxia dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen en volwassenen tussen 6 en 45 jaar

Het vaccinatieschema bestaat uit 3 injecties van één gereconstitueerde dosis (0,5 ml), toe te dienen met tussenpozen van 6 maanden.

Boosterdosis

De toegevoegde waarde van en het geschikte tijdstip voor één of meerdere booster doses zijn niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens zijn toegevoegd in bijlage 5.1.

Pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Dengvaxia voor kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. Dengvaxia dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Wijze van toediening

Immunisatie dient te geschieden via subcutane injectie, bij voorkeur in de bovenarm nabij de deltapier.

Niet toedienen via intravasculaire injectie.

Voor instructies over reconstitutie van Dengvaxia voorafgaand aan toediening, (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of na eerdere toediening van Dengvaxia of een ander vaccin met dezelfde bestanddelen.

Personen met aangeboren of verworven celgemedieerde immunodeficiëntie, waaronder immunosuppressiva zoals chemotherapie of hoge doses systemische corticosteroïden (bijv. 20 mg of 2 mg/kg prednison gedurende 2 weken of langer), binnen 4 weken voorafgaand aan vaccinatie.

Personen met een symptomatische HIV-infectie of met een asymptomatische HIV-infectie met daarbij bewijs van een verstoord immuunsysteem.

Zwangere vrouwen (zie rubriek 4.6).

Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Gepaste medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn in het geval van een anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Latex

De afsluitdop van de voorgevulde spuiten bevat een derivaat van natuurlijk rubberlatex, dat allergische reacties kan veroorzaken bij personen die gevoelig zijn voor latex.

Gelijktijdige ziekte

Toediening van Dengvaxia dient te worden uitgesteld bij personen die matige tot ernstige koorts of een acute ziekte hebben.

Syncope

Syncope kan na of zelfs voor elke vaccinatie plaatsvinden als een psychogene reactie op een injectie met een naald. Er moeten procedures van kracht zijn om letsel door vallen te voorkomen en reacties van syncope te beheren.

Screening op eerdere dengue-infectie voorafgaand aan vaccinatie

Personen die niet eerder zijn geïnfecteerd met het denguevirus dienen niet te worden gevaccineerd, omdat er een verhoogd risico op ziekenhuisopname voor dengue en klinisch ernstige dengue is waargenomen tijdens de langetermijnfollow-up van de klinische onderzoeken bij gevaccineerde personen die niet eerder geïnfecteerd waren (zie rubriek 4.8).

In afwezigheid van documentatie van een eerdere infectie met dengue, moet deze worden bevestigd door een test voorafgaand aan de vaccinatie. Om vaccinatie en fout-positieven te vermijden, dient men alleen testmethoden te gebruiken die adequaat presteren voor wat betreft specificiteit en kruisreactiviteit, gebaseerd op de plaatselijke ziekte-epidemiologie, overeenkomstig officiële aanbevelingen.

In niet-endemische gebieden of omgevingen met lage transmissie dient het gebruik van het vaccin te worden beperkt tot personen met een hoge waarschijnlijkheid tot toekomstige blootstelling aan dengue.

Hoe lager het aandeel daadwerkelijk seropositieve personen, hoe hoger het risico op vals-seropositieven met elke test die wordt gebruikt om de serostatus van dengue te bepalen. Daarom dient de test voorafgaand aan de vaccinatie en de vaccinatie zelf te worden beperkt tot personen met een hoge waarschijnlijkheid van een eerdere dengue-infectie (bijv. personen die eerder in endemische gebieden woonden of daar regelmatig terugkeerden). Het doel is het minimaliseren van het risico op een vals-positieve test.

Speciale populaties

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen doeltreffende contraceptie te gebruiken gedurende minstens één maand na iedere dosis (zie rubriek 4.6).

Reizigers

Er zijn geen klinische gegevens ter ondersteuning van vaccinatie van personen die in niet-endemische gebieden wonen en een kleine waarschijnlijkheid hebben op eerdere dengue-infectie en die slechts incidenteel naar endemische gebieden reizen. Daarom wordt vaccinatie van deze personen niet aanbevolen.

Bescherming

Het kan zijn dat niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunrespons wordt opgeroepen met Dengvaxia. Het wordt aanbevolen om na vaccinatie persoonlijke beschermingsmaatregelen te blijven treffen tegen muggenbeten.

Dengvaxia bevat fenylalanine en natrium

Dengvaxia bevat 41 microgram fenylalanine per 0,5 ml dosis. Fenylalanine kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Dengvaxia bevat minder dan 1mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml dosis, d.w.z. in wezen “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccin-geneesmiddelinteractie

Bij patiënten die worden behandeld met immunoglobulinen of met bloedproducten die immunoglobulinen bevatten, zoals bloed of plasma, wordt aanbevolen vaccinatie met Dengvaxia uit te stellen tot ten minste 6 weken, en bij voorkeur 3 maanden, na het einde van de behandeling, om te voorkomen dat het verzwakte virus in het vaccin wordt geneutraliseerd.

Dengvaxia mag niet worden toegediend aan personen die immunosuppressieve behandelingen ontvangen, zoals chemotherapie of hoge doses systemische corticosteroïden binnen 4 weken voorafgaand aan de vaccinatie (zie rubriek 4.3).

Vaccin-vaccininteractie

Dengvaxia is geëvalueerd in één klinische studie naar gelijktijdige toediening met Tdap (tetanustoxoïde, gereduceerd difterietoxoïde en acellulair pertussisvaccin, geadsorbeerd) (629 dengue-seropositieve personen op baseline, 9 tot 60 jaar oud). De niet-inferioriteit van de humorale immuunrespons op alle Tdap-antigenen opgewekt door de Tdap-boosterdosis gelijktijdig toegediend met de eerste dosis Dengvaxia in vergelijking met sequentiële toediening werd bereikt, wanneer gemeten 28 dagen na de Tdap-boosterdosis bij dengue-seropositieve personen. Bij dengue-seropositieve personen induceerde de eerste dosis Dengvaxia een vergelijkbare immuunrespons (in termen van geometrische gemiddelde titers [GMTs] en seropositiviteitspercentages) tegen alle 4 dengue-serotypes in zowel de gelijktijdige als de sequentiële toedieningsgroepen.

Dengvaxia is geëvalueerd in twee klinische studies met bivalente en quadrivalente HPV-vaccins (humaan papillomavirusvaccin, recombinant) (305 dengue-seropositieve personen op baseline, 9 tot 14 jaar oud en 197 dengue-seropositieve personen op baseline, 9 tot 13 jaar oud). De non-inferioriteit van de humorale immuunrespons op bivalente en quadrivalente HPV-vaccins / Dengvaxia op 28 dagen na de laatste injectie kon niet worden beoordeeld omdat het aantal evalueerbare proefpersonen beperkt was. Immunogeniciteitsanalyses in de gelijktijdige toedieningsgroep en in de sequentiële toedieningsgroep waren alleen beschrijvend.

Bivalent HPV-vaccin vertoonde vergelijkbare GMT's in zowel de gelijktijdige als de sequentiële toedieningsgroepen en de GMT-ratio's tussen de groepen (gelijktijdige/sequentiële toediening) waren bijna 1 voor zowel HPV-16 als HPV-18. De GMT-ratio's tussen de groepen (gelijktijdige/sequentiële toediening) lagen voor alle 4 dengueserotypen dicht bij 1.

Voor de quadrivalente HPV lagen de GMT-ratio's tussen de groepen (gelijktijdige/sequentiële toediening) dicht bij 1 voor HPV-6, en rond 0,80 voor HPV-11, HPV-16, en HPV-18. De GMT-ratio's tussen de groepen (gelijktijdige/sequentiële toediening) lagen dicht bij 1 voor serotypen 1 en 4, en dicht bij 0,80 voor serotypen 2 en 3.

De klinische relevantie van deze waarnemingen is niet bekend.

Er was geen bewijs van een verhoogde mate van reactogeniciteit of verandering in het veiligheidsprofiel van de vaccins wanneer Tdap en/of HPV-vaccins gelijktijdig werden toegediend met Dengvaxia in een van deze studies.

Als Dengvaxia tegelijkertijd met een ander injecteerbaar vaccin moet worden toegediend, moeten de vaccins altijd op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Net als bij andere levende, verzwakte vaccins moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken gedurende ten minste één maand na elke dosis.

Zwangerschap

- De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).
- Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar betreffende het gebruik van Dengvaxia bij zwangere vrouwen. Deze gegevens zijn niet voldoende om de afwezigheid van mogelijke effecten van Dengvaxia op de zwangerschap, embryo-foetale ontwikkeling, partus en postnatale ontwikkeling te concluderen.
- Dengvaxia is een levend, verzwakt vaccin, daarom is Dengvaxia gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

- De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft borstvoeding.
- Er is een zeer beperkte ervaring met uitscheiding van denguevirus via moedermelk.
- Bovendien, aangezien Dengvaxia een levend verzwakt vaccin is en er zeer beperkte ervaring is vanuit postmarketinggegevens van Dengvaxia bij vrouwen die borstvoeding geven, is het vaccin gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er is geen specifiek onderzoek naar vruchtbaarheid uitgevoerd.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten wat betreft vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dengvaxia heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde reacties waren hoofdpijn (51%), pijn op de injectieplaats (49%), malaise (41%), myalgie (41%), asthenie (32%) en koorts (14%).

Bijwerkingen traden op binnen 3 dagen na vaccinatie, behalve koorts, welke optrad binnen 14 dagen na de injectie. De bijwerkingen waren van korte duur (0 tot 3 dagen).

Systemische bijwerkingen leken minder frequent voor te komen na de tweede en de derde injectie met Dengvaxia vergeleken met de eerste injectie.

Tabel met lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen worden opgesomd volgens de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Het veiligheidsprofiel dat in **Tabel 1** wordt weergegeven, is gebaseerd op een samengevoegde analyse van geselecteerde klinische onderzoeken en commercieel gebruik.

Tabel 1: Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en toezicht na het op de markt brengen

Systeem/orgaanklasse Ervaren bijwerkingen	Kinderen en jongeren 6-17 jaar	Volwassenen 18-45 jaar
	Frequentie	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Infectie van de bovenste luchtwegen	Soms	
Nasofaryngitis	Zelden	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Lymfadenopathie	Geen ⁺	Soms
Immuunsysteemaandoeningen		
Allergische reacties, waaronder anafylactische reacties*	Zeer zelden	
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Zeer vaak	
Duizeligheid	Zelden	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Hoest	Zelden	Soms
Orofaryngeale pijn	Zelden	Soms
Rinorroe	Zelden	Geen ⁺
Maagdarmstelselaandoeningen		
Braken	Soms	
Misselijkheid	Zelden	Soms
Droge mond	None ⁺	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Rash	Zelden	Soms
Urticaria	Zelden	Geen ⁺
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Myalgie	Zeer vaak	
Nekpijn	Zelden	Soms
Asthenie	Geen ⁺	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Malaise	Zeer vaak	
Asthenie	Zeer vaak	
Koorts	Zeer vaak	Vaak
Koude rillingen	Zelden	Soms
Vermoeidheid	Geen ⁺	Soms
Pijn op de injectieplaats	Zeer vaak	
Erytheem op de injectieplaats	Zeer vaak	Vaak
Zwelling op de injectieplaats	Vaak	
Jeuk op de injectieplaats	Soms	Vaak
Induratie op de injectieplaats	Soms	
Bloeding op de injectieplaats	Soms	Zelden
Hematoom op de injectieplaats	Soms	Vaak
Warmte op de injectieplaats	Geen ⁺	Soms

*Bijwerkingen die spontaan zijn gemeld.

⁺ Niet waargenomen in deze populatie.

Ziekenhuisopname en/of klinisch ernstige denguekoorts in veiligheidsgegevens van langetermijnfollow-up

Een verkennende analyse van drie werkzaamheidsonderzoeken met opvolging op lange termijn vanaf de eerste injectie toonde een toegenomen risico op ziekenhuisopname voor dengue aan, waaronder klinisch ernstige dengue (voornamelijk dengue-hemorragische koorts van graad 1 of 2 [WHO 1997]), bij gevaccineerde personen die niet eerder met denguevirus waren geïnfecteerd. Gegevens verkregen uit de klinische onderzoeken wijzen erop dat over een periode van 6 jaar, bij proefpersonen die niet eerder met denguevirus geïnfecteerd zijn, het risico op ernstige dengue verhoogd is in proefpersonen van 6 tot 16 jaar die gevaccineerd zijn met Dengvaxia vergeleken met proefpersonen die niet zijn gevaccineerd uit dezelfde leeftijdsgroep. Schattingen gebaseerd op de langetermijnanalyse suggereren dat de eerste symptomen van het toegenomen risico met name plaatsvonden tijdens het 3e jaar na de eerste injectie.

Het toegenomen risico werd niet waargenomen bij personen die eerder waren geïnfecteerd met het denguevirus (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Pediatrische gegevens van proefpersonen van 6 tot 17 jaar

Bij de pediatrische populatie worden vaker koorts en erytheem op de injectieplaats waargenomen (zeer vaak voorkomend) dan bij volwassenen (vaak).

Urticaria (zelden) werd alleen gemeld bij proefpersonen van 6 tot 17 jaar.

Pediatrische gegevens van proefpersonen jonger dan 6 jaar, d.w.z. buiten de leeftijdsindicatie

De reactogeniciteitssubgroep met proefpersonen jonger dan 6 jaar betrof 2192 proefpersonen en omvat het volgende: 1287 proefpersonen jonger dan 2 jaar en 905 proefpersonen tussen de 2 en 5 jaar.

Bij proefpersonen van 2 tot 5 jaar werd, in vergelijking met proefpersonen van 6 jaar of ouder, zwelling op de injectieplaats vaker gemeld (frequentie: zeer vaak), en werden aanvullende bijwerkingen gemeld (frequentie: soms): maculopapulaire rash en verminderde eetlust.

Bij proefpersonen van 2 tot 5 jaar, bij gevaccineerde personen zonder eerdere infectie met denguevirus, toonden de veiligheidsgegevens van langetermijnfollow-up een toegenomen risico aan op dengue waarbij ziekenhuisopname was vereist, waaronder klinisch ernstige dengue (zie rubriek 4.4).

Bij proefpersonen jonger dan 2 jaar waren de meest gemelde bijwerkingen na iedere injectie met Dengvaxia koorts, prikkelbaarheid, verloren eetlust, abnormaal huilen en injectieplaatsgevoeligheid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werden geen gevallen van overdosis gemeld.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BX04

Werkingsmechanisme

Dengvaxia bevat levende, verzwakte virussen. Na toediening zullen de virussen zich plaatselijk vermeerderen en neutraliserende antistoffen veroorzaken alsmede celgemedieerde immuunrespons tegen de vier serotypes van het denguevirus.

Klinische werkzaamheid

De klinische werkzaamheid van Dengvaxia is beoordeeld in 3 onderzoeken: een ondersteunend fase IIb-werkzaamheidsonderzoek (CYD23) in Thailand, en 2 grootschalige fase III-hoofdonderzoeken naar werkzaamheid, CYD14 in Azië (Indonesië, Maleisië, de Filipijnen, Thailand, Vietnam) en CYD15 in Latijns-Amerika (Brazilië, Colombia, Honduras, Mexico, Puerto Rico).

In een fase IIb-onderzoek werden in totaal 4002 proefpersonen tussen de 4 en 11 jaar gerandomiseerd om Dengvaxia of een controlemiddel te ontvangen, ongeacht een eerdere infectie met denguevirus. Van deze proefpersonen waren 3285 proefpersonen 6 tot 11 jaar oud (2184 in de vaccingroep en 1101 in de controlegroep).

In de twee fase III-hoofdonderzoeken (CYD14 en CYD15) werden in totaal ongeveer 31.000 proefpersonen van 2 tot 16 jaar gerandomiseerd voor het ontvangen van Dengvaxia of een placebo, ongeacht een eerdere infectie met denguevirus. Van deze proefpersonen waren 19.107 proefpersonen die Dengvaxia ontvingen (5193 proefpersonen in CYD14 en 13.914 in CYD15) en 9538 proefpersonen die een placebo kregen (2598 in CYD14 en 6940 in CYD15) 6 tot 16 jaar oud.

Bij de start van de CYD14- en CYD15-onderzoeken varieerde de seroprevalentie voor dengue voor de totale populatie in de onderzoekscentra van 52,8%-81,1% in CYD14 (regio Azië/Pacific) en 55,7%-92,7% in CYD15 (Latijns-Amerika).

De werkzaamheid werd beoordeeld tijdens een actieve fase van 25 maanden, waarbij de controle was ontworpen met het oog op maximale opsporing van alle symptomatische virologisch bevestigde voorvallen van dengue (*virologically-confirmed dengue*, VCD), ongeacht de ernst. Het actief opsporen van symptomatische gevallen van dengue begon op de dag van de eerste injectie en duurde tot 13 maanden na de derde injectie.

Voor het primaire eindpunt werd de incidentie van symptomatische gevallen van VCD die optraden tijdens de periode van 12 maanden vanaf 28 dagen na de derde injectie vergeleken tussen het vaccin en de controlegroep.

Verkennde analyses naar de werkzaamheid van het vaccin volgens de dengue-serostatus zoals gemeten door een plaque-reductie neutralisatietest (PRNT50-) bij aanvang van het onderzoek (vóór de eerste injectie) werden uitgevoerd in de immunogeniciteit-subset van 2000 proefpersonen in zowel CYD14 als CYD15 en 300 proefpersonen in CYD23. Van de 2580 proefpersonen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar oud in deze subset (ongeveer 80%) die seropositief voor dengue waren bij aanvang van het onderzoek kregen 1729 proefpersonen het vaccin (656 proefpersonen in CYD14 en 1073 in CYD15) en 851 proefpersonen kregen de placebo (339 in CYD14 en 512 in CYD15) (zie ook subrubriek Immunogeniciteit).

Klinische werkzaamheidsgegevens voor proefpersonen van 6 tot 16 jaar in endemische gebieden, met serostatus bij aanvang van het onderzoek

De resultaten voor werkzaamheid van het vaccin (Vaccine Efficacy, VE) volgens het primaire eindpunt (symptomatische gevallen van VCD gedurende de periode van 25 maanden na de eerste dosis) bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar met serostatus bij aanvang van het onderzoek worden weergegeven in **Tabel 2** voor de onderzoeken CYD14, CYD15 en CYD23.

Tabel 2: VE tegen symptomatische VCD gedurende de periode van 25 maanden na de eerste dosis, als gevolg van elk van de 4 serotypes bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar (met een serostatus bij aanvang van het onderzoek)

	CYD14		CYD15		CYD23		Gepoold CYD14+CYD15		Gepoold* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccingr oep	Controlegr oep	Vaccingr oep	Controlegr oep	Vaccingr oep	Controlegr oep	Vaccingr oep	Controlegr oep	Vaccingr oep	Controlegr oep
Gevallen / persoonja ren	166/ 10.352	220/ 5039	227/ 26.883	385/ 13.204	62/4336	46/2184	393/ 37.235	605/ 18.243	455/ 41.571	651/ 20.427
VE % (95%-BI)	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)	

Gevallen: aantal proefpersonen met ten minste één symptomatische virologisch bevestigde episode van dengue in de betreffende periode.

Persoonjaren: totaal aan risicotijd (in jaren) voor de proefpersonen tijdens de onderzoeksperiode.

BI: betrouwbaarheidsinterval.

*Gepoolde resultaten van CYD14, 15 en 23 dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd gezien de verschillen in de bevestigingstest voor dengue en in de definitie van acute koortsziekte tussen CYD14/15 en CYD23.

Bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar werd de werkzaamheid van Dengvaxia tegen symptomatische, virologisch bevestigde gevallen van dengue (VCD) als gevolg van eender welk van de 4 serotypes aangetoond in alle drie onderzoeken, CYD14, CYD15 en CYD23 (zie **Tabel 2**).

Klinische werkzaamheidsgegevens voor proefpersonen van 6 tot 16 jaar in endemische gebieden, seropositief voor dengue bij aanvang van het onderzoek

VE tegen symptomatische gevallen van VCD bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar

De resultaten voor de werkzaamheid van het vaccin (Vaccine Efficacy, VE) volgens verkennende analyse van symptomatische gevallen van VCD gedurende de periode van 25 maanden na de eerste dosis bij proefpersonen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar die seropositief waren bij aanvang van het onderzoek, worden weergegeven in **Tabel 3** voor de immunogeniciteit-subset van onderzoek CYD14, CYD15 en CYD23.

Tabel 3: VE tegen symptomatische gevallen van VCD gedurende de periode van 25 maanden na de eerste dosis, als gevolg van een van de 4 serotypes bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar die seropositief zijn voor dengue

	CYD14		CYD15		CYD23		Gepoolde CYD14+CYD15		Gepoolde* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccingr oep	Controlegr oep	Vaccingr oep	Controlegr oep	Vaccingr oep	Controlegr oep	Vaccingr oep	Controlegr oep	Vaccingr oep	Controlegr oep
Gevallen / persoonja ren	12/ 1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/ 3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95%-BI)	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)	

Gevallen: aantal proefpersonen met ten minste één symptomatische virologisch bevestigde episode van dengue in de betreffende periode.

Persoonjaren: totaal aan risicotijd (in jaren) voor de proefpersonen tijdens de onderzoeksperiode.

BI: betrouwbaarheidsinterval.

NC: Not computed/niet berekend (de afwezigheid van gevallen in de vaccin- en controlegroep staat niet toe VE of BI te berekenen)

*Gepoolde resultaten van CYD14, 15 en 23 moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd gezien de verschillen in de

bevestigingstest voor dengue en in de definitie van acute koortsziekte tussen CYD14/15 en CYD23.

De vier serotypes droegen bij aan de totale werkzaamheid van het vaccin (Vaccine Efficacy, VE). Gegevens zijn beperkt, doordat de immunostatus bij het begin van het onderzoek initieel werd verzameld in een beperkte subgroep van proefpersonen. VE tegen symptomatische gevallen van VCD als gevolg van serotype 1 [76,8 (46,1; 90,0)] en serotype 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] heeft de neiging lager te zijn in vergelijking met serotype 3 [89,6 (63,7; 97,0)] en serotype 4 [96,5 (73,4; 99,5)] tijdens de periode van 25 maanden na de eerste dosis bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar die bij het begin van het onderzoek seropositief zijn (immunogeniciteitssubgroep van onderzoek CYD14, CYD15 en CYD23).

De werkzaamheid neigt iets lager te zijn bij de 6-8-jarigen in vergelijking met kinderen van 9-16 jaar oud.

VE tegen gehospitaliseerde en ernstige gevallen van VCD bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar

Bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar die seropositief zijn bij aanvang van het onderzoek (subset immunogeniciteit) werden twee klinisch ernstige gevallen van VCD gemeld in CYD14 en één in CYD15 tijdens de periode van 25 maanden na de eerste injectie in de controlegroep ten opzichte van geen in de vaccingroep. In de controlegroep werden acht VCD-gevallen die ziekenhuisopname vereisten gemeld in CYD14 in de controlegroep, ten opzichte van één in de vaccingroep, en twee VCD-gevallen die ziekenhuisopname vereisten in CYD15, ten opzichte van geen in de vaccingroep. Deze gegevens zijn niet eenduidig, als gevolg van het lage aantal gevallen in de subset voor immunogeniciteit.

De werkzaamheid is beoordeeld in matig-hoog endemische gebieden. De omvang van de bescherming mag niet geëxtrapoleerd worden naar andere epidemiologische situaties.

Klinische werkzaamheidsgegevens voor proefpersonen van 17 tot 45 jaar in endemische gebieden

Er is geen onderzoek gedaan naar klinische werkzaamheid bij proefpersonen van 17 tot 45 jaar in endemische gebieden. De klinische werkzaamheid van het vaccin is gebaseerd op het overbruggen van immunogeniciteitsgegevens (zie hieronder rubriek *Immunogeniciteitsgegevens voor proefpersonen van 18 tot 45 jaar in endemische gebieden*).

Bescherming op lange termijn

Beperkte gegevens wijzen op een trend voor afname van de werkzaamheid in de loop der tijd. Tijdens de laatste 2 follow-up jaren (jaar 5 en 6) na de eerste dosis was de werkzaamheid van het vaccin tegen symptomatische VCD (Immunogeniciteitssubgroep, CYP14+CYP15 gepoold) 14,6% (95%-BI: -74,7; 58,3) bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar met eerdere dengue-infectie. Het behoud van werkzaamheid kan variëren afhankelijk van de epidemiologische situatie.

Immunogeniciteit

Er is geen immuuncorrelatie voor bescherming vastgesteld. Tijdens de klinische ontwikkeling werden immunogeniciteitsgegevens verzameld van in totaal ongeveer 7262 proefpersonen van 9 maanden tot 60 jaar oud, die ten minste één injectie van het vaccin hebben ontvangen.

Onder deze proefpersonen hebben in totaal 3498 personen van 6 tot 45 jaar uit endemische gebieden en dengue-immuun ten minste één injectie Dengvaxia ontvangen. De meeste proefpersonen waren tussen de 6 en 17 jaar oud (n = 2836).

Tijdens de klinische ontwikkeling werden de neutraliserende antistoftiters gemeten voor elk serotype met behulp van de plaque-reductie neutralisatietest (PRNT) en gepresenteerd als de geometrisch gemiddelde titers (GMT's, geometric mean titers).

In de volgende tabellen werd de dengue-serostatus bij aanvang van het onderzoek (vóór de eerste injectie) gedefinieerd als:

- Dengue-seropositiviteit als de PRNT50-titer ≥ 10 [1/dil] (lower limit of quantification, LLOQ [de ondergrens van kwantificatie]) tegen ten minste één serotype.
- Dengue-seronegativiteit als de PRNT50-titer < de ondergrens van kwantificatie tegen een van

de 4 serotypes.

Immunogeniciteitsgegevens voor proefpersonen van 6 tot 8 jaar in endemische gebieden

De GMT's bij het begin van het onderzoek en 28 dagen na dosis 3 bij proefpersonen van 6 tot 8 jaar in CYD14 worden getoond in Tabel 4.

Tabel 4: Immunogeniciteit voor dengue seropositieve proefpersonen van 6 tot 8 jaar in CYD14 uit endemische gebieden

Onderzoek	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)	Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)	Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)	Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)
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: aantal proefpersonen met beschikbare antistoffentiter voor het relevante eindpunt

Seropositieve proefpersonen voor dengue zijn proefpersonen bij wie de titer hoger of gelijk is aan LLOQ tegen ten minste één serotype van denguevirus bij aanvang van het onderzoek

BI: betrouwbaarheidsinterval

CYD14: Indonesië, Maleisië, de Filipijnen, Thailand, Vietnam

Immunogeniciteitsgegevens voor proefpersonen van 9 tot 17 jaar in endemische gebieden

De GMT's bij het begin van het onderzoek en 28 dagen na dosis 3 bij proefpersonen van 9 tot 16 jaar in CYD14 en CYD15 worden getoond in Tabel 5.

Tabel 5: Immunogeniciteit voor proefpersonen van 9 tot 16 jaar met seropositiviteit voor dengue in CYD14 en CYD15 uit endemische gebieden

Onderzoek	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)	Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)	Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)	Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)
CYD15	1048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)

N: aantal proefpersonen met beschikbare antistoffentiter voor het relevante eindpunt

Seropositieve proefpersonen voor dengue zijn proefpersonen waarvan de titer hoger of gelijk is aan LLOQ tegen ten minste één serotype van denguevirus bij aanvang van het onderzoek

BI: betrouwbaarheidsinterval

CYD14: Indonesië, Maleisië, de Filipijnen, Thailand, Vietnam.

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

Immunogeniciteitsgegevens voor proefpersonen van 18 tot 45 jaar in endemische gebieden

De immunogeniciteit van de uiteindelijke formulering van het CYD-denguevaccin voor volwassenen van 18 tot 45 jaar in endemische gebieden werd beoordeeld in 3 onderzoeken, allen uitgevoerd in Azië/Pacific (CYD22 in Vietnam, CYD28 in Singapore en CYD47 in India).

De GMT's bij het begin van het onderzoek en 28 dagen na dosis 3 bij proefpersonen van 18 tot 45 jaar worden getoond in **Tabel 6**.

Tabel 6: Immunogeniciteit voor proefpersonen met seropositiviteit voor dengue van 18 tot 45 jaar uit endemische gebieden

Onderzoek	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)	Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)	Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)	Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1626)	437 (240; 797)	937 (586; 1499)	192 (117; 313)	482 (357; 651)	86,5 (41,2; 182)	387 (253; 591)
CYD28	66	59,8 (36,8; 97,4)	235 (135; 409)	67,1 (40,9; 110)	236 (144; 387)	48,4 (32,9; 71,0)	239 (166; 342)	22,1 (14,7; 33,4)	211 (155; 287)
CYD47	109	324 (236; 445)	688 (524; 901)	363 (269; 490)	644 (509; 814)	394 (299; 519)	961 (763; 1211)	80,7 (61,3; 106)	413 (331; 516)

N: aantal proefpersonen met beschikbare antistoffentiter voor het relevante eindpunt

Seropositieve proefpersonen voor dengue zijn die proefpersonen waarvan de titer hoger of gelijk is aan LLOQ tegen ten minste één dengue serotype bij aanvang van het onderzoek

BI: betrouwbaarheidsinterval

CYD28: Laag endemisch land

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapore; CYD47: India;

Het overbruggen van de werkzaamheid is gebaseerd op de hierboven weergegeven beschikbare gegevens en de algehele resultaten. Immunogeniciteitsgegevens uit de onderzoeken bij volwassenen van 18 tot 45 jaar in endemische gebieden tonen aan dat GMT's na injectie 3 tegen ieder serotype over het algemeen hoger zijn bij volwassenen dan bij kinderen en adolescenten in CYD14 en CYD15. Daarom wordt verwacht dat volwassenen in endemische gebieden beschermd zijn, hoewel het daadwerkelijke werkzaamheidsbereik gerelateerd aan die welke is waargenomen bij kinderen en adolescenten niet bekend is.

Het behoud van antistoffen op lange termijn

De GMT's werden 3 tot 5 jaar na de dosis behouden bij proefpersonen van 6 jaar en ouder in onderzoek CYD14 en CYD15. In jaar 5 na de derde injectie waren GMT's nog steeds hoger dan GMT's vóór vaccinatie, ondanks een afname in de GMT's tegen alle 4 serotypes in vergelijking met de GMT's na dosis 3. De GMT-waarden waren afhankelijk van leeftijd en dengue serostatus bij aanvang van het onderzoek.

Het effect van een boosterdosis werd beoordeeld na een schema met 3 doses bij proefpersonen van 9-50 jaar die in endemische gebieden wonen (onderzoek CYD63, CYD64, CYD65). Er is na de boost geen tot matige voorbijgaande toename van neutraliserende antistoftiters waargenomen. Het boostereffect was variabel tussen serotypes en onderzoeken. Waarom er een gebrek aan/beperkt boostereffect is met Dengvaxia blijft, met het oog op mechanismen en klinische implicaties, onbegrepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor Dengvaxia zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, waaronder beoordeling op lokale

tolerantie, en van een programma voor reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Een neurovirulentieonderzoek toonde geen neurotoxiciteit aan van het CYD-denguevaccin.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Essentiële aminozuren waaronder fenylalanine

Niet-essentiële aminozuren

Arginine-hydrochloride

Sucrose

Trehalosedihydraat

Sorbitol (E420)

Trometamol

Ureum

Zoutzuur en natriumhydroxide voor pH-aanpassing

Oplosmiddel voor reconstitutie:

Natriumchloride

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit vaccin mag niet gemengd worden met andere vaccins of geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel moet Dengvaxia onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de buitenverpakking, ter bescherming tegen licht.

Voor het bewaren van Dengvaxia na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Poeder (1 dosis) in flacon (type I-glas), met een stopper (halobutyl) en een flip-offdop (aluminium, polypropyleen) + 0,5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit (type I-glas), met een plunjerstop (halobutyl) en een afsluitdop (elastomeer) met 2 losse naalden.

Verpakkingsgrootte van 1 of 10.

- Poeder (1 dosis) in flacon (type I-glas), met een stopper (halobutyl) en een dop (aluminium, polypropyleen) + 0,5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit (type I-glas), met een plunjerstop (halobutyl) en een afsluitdop (elastomeer).

Verpakkingsgrootte van 1 of 10.

Tip-caps (dopjes) van de voorgevulde spuiten bevatten een derivaat van natuurlijk rubberlatex. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vermijd contact met desinfecterende middelen aangezien deze het virus in het vaccin kunnen inactiveren.

Dengvaxia moet worden gereconstitueerd voorafgaand aan toediening.

Reconstitutie van Dengvaxia vindt plaats door al het oplosmiddel (0,4% natriumchlorideoplossing) dat wordt geleverd in de voorgevulde spuit met blauw etiket over te brengen naar de flacon met gevriesdroogd poeder met een geelgroene afsluitdop.

1. Plaats een steriele naald op de voorgevulde spuit voor het overbrengen van het oplosmiddel. De naald moet stevig op de spuit worden bevestigd door deze een kwartslag te draaien.
2. Spuit de gehele inhoud van de voorgevulde spuit in de flacon met poeder.
3. Draai dit rustig rond tot het poeder geheel is opgelost.

De suspensie dient visueel gecontroleerd te worden voorafgaand aan het toedienen. Na reconstitutie ziet Dengvaxia eruit als een heldere, kleurloze vloeistof met mogelijke aanwezigheid van witte tot transparante deeltjes (van endogene aard).

Na het volledig oplossen van het poeder wordt een dosis van 0,5 ml van de gereconstitueerde suspensie in dezelfde spuit opgezogen. Voorafgaand aan de injectie moet er een nieuwe steriele naald op de spuit worden geplaatst.

Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel moet Dengvaxia onmiddellijk worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie,
82 Avenue Raspail,
94250 Gentilly,
Frankrijk

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2018
Datum van laatste verlenging: 11 augustus 2023

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dengvaxia, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, in verpakkingen met meerdere doses dengue tetravalent vaccin (levend, verzwakt)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een dosis (0,5 ml) bevat na reconstitutie:

Chimerisch gele koorts denguevirus serotype 1 (levend, verzwakt)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dosis**
Chimerisch gele koorts denguevirus serotype 2 (levend, verzwakt)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dosis**
Chimerisch gele koorts denguevirus serotype 3 (levend, verzwakt)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dosis**
Chimerisch gele koorts denguevirus serotype 4 (levend, verzwakt)* 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dosis**

*Geproduceerd in Vero-cellen met behulp van DNA-recombinatietechniek. Dit product bevat genetisch gemodificeerde organismen (GMO's, genetically modified organisms).

**CCID₅₀: 50% Celcultuur infectieuze dosis.

Hulpstoffen met bekend effect: Eén dosis (0,5 ml) bevat 8 microgram fenylalanine en 1,76 milligram sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

Wit, homogeen, gevriesdroogd poeder met mogelijke klontvorming onderin (een ringvormige klont is mogelijk).

Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dengvaxia is geïndiceerd voor de preventie van dengue veroorzaakt door serotypes 1, 2, 3 en 4 van het denguevirus bij personen van 6 tot 45 jaar met eerdere dengue-infectie, bevestigd met een test (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

Dengvaxia dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen en volwassenen tussen 6 en 45 jaar

Het vaccinatieschema bestaat uit 3 injecties van één gereconstitueerde dosis (0,5 ml), toe te dienen met tussenpozen van 6 maanden.

Boosterdosis

De toegevoegde waarde van en het geschikte tijdstip voor één of meerdere booster doses zijn niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens zijn toegevoegd in bijlage 5.1.

Pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Dengvaxia voor kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. Dengvaxia dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Wijze van toediening

Immunisatie dient te geschieden via subcutane injectie, bij voorkeur in de bovenarm nabij de deltaspier.

Niet toedienen via intravasculaire injectie.

Voor instructies over reconstitutie van Dengvaxia voorafgaand aan toediening (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of na eerdere toediening van Dengvaxia of een ander vaccin met dezelfde bestanddelen.

Personen met aangeboren of verworven cel-gemedieerde immunodeficiëntie, waaronder immunosuppressiva zoals chemotherapie of hoge doses systemische corticosteroiden (bijv. 20 mg of 2 mg/kg prednison gedurende 2 weken of langer), binnen 4 weken voorafgaand aan vaccinatie.

Personen met een symptomatische HIV-infectie of met een asymptomatische HIV-infectie met daarbij bewijs van een verstoord immuunsysteem.

Zwangere vrouwen (zie rubriek 4.6).

Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Gepaste medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn in het geval van een anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Gelijktijdige ziekte

Toediening van Dengvaxia dient te worden uitgesteld bij personen die matige tot ernstige koorts of een acute ziekte hebben.

Syncope

Syncope kan na of zelfs voor elke vaccinatie plaatsvinden als een psychogene reactie op een injectie met een naald. Er moeten procedures van kracht zijn om letsel door vallen te voorkomen en reacties van syncope te beheren.

Screening op eerdere dengue-infectie voorafgaand aan vaccinatie

Personen die niet eerder zijn geïnfecteerd met het denguevirus dienen niet te worden gevaccineerd, omdat er een verhoogd risico op ziekenhuisopname voor dengue en klinisch ernstige dengue is waargenomen tijdens de langetermijnfollow-up van de klinische onderzoeken bij gevaccineerde personen die niet eerder geïnfecteerd waren (zie rubriek 4.8).

In afwezigheid van documentatie van een eerdere infectie met dengue, moet deze worden bevestigd door een test voorafgaand aan de vaccinatie. Om vaccinatie en fout-positieven te vermijden, dient men alleen testmethoden te gebruiken die adequaat presteren voor wat betreft specificiteit en

kruisreactiviteit, gebaseerd op de plaatselijke ziekte-epidemiologie, overeenkomstig officiële aanbevelingen.

In niet-endemische gebieden of omgevingen met lage transmissie dient het gebruik van het vaccin te worden beperkt tot personen met een hoge waarschijnlijkheid tot toekomstige blootstelling aan dengue.

Hoe lager het aandeel daadwerkelijk seropositieve personen, hoe hoger het risico op vals-seropositieven met elke test die wordt gebruikt om de serostatus van dengue te bepalen. Daarom dient de test voorafgaand aan de vaccinatie en de vaccinatie zelf te worden beperkt tot personen met een hoge waarschijnlijkheid van een eerdere dengue-infectie (bijv. personen die eerder in endemische gebieden woonden of daar regelmatig terugkeerden). Het doel is het minimaliseren van het risico op een vals-positieve test.

Speciale populaties

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen doeltreffende contraceptie te gebruiken gedurende minstens één maand na iedere dosis (zie rubriek 4.6).

Reizigers

Er zijn geen klinische gegevens ter ondersteuning van vaccinatie van personen die in niet-endemische gebieden wonen en een kleine waarschijnlijkheid hebben op eerdere dengue-infectie en die slechts incidenteel naar endemische gebieden reizen. Daarom wordt vaccinatie van deze personen niet aanbevolen.

Bescherming

Het kan zijn dat niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunrespons wordt opgeroepen met Dengvaxia. Het wordt aanbevolen om na vaccinatie persoonlijke beschermingsmaatregelen te blijven treffen tegen muggenbeten.

Dengvaxia bevat fenylalanine en natrium

Dengvaxia bevat 8 microgram fenylalanine per 0,5 ml dosis. Fenylalanine kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Dengvaxia bevat minder dan 1mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml dosis, d.w.z. in wezen “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccin-geneesmiddelinteractie

Bij patiënten die worden behandeld met immunoglobulinen of met bloedproducten die immunoglobulinen bevatten, zoals bloed of plasma, wordt aanbevolen vaccinatie met Dengvaxia uit te stellen tot ten minste 6 weken, en bij voorkeur 3 maanden, na het einde van de behandeling, om te voorkomen dat het verzwakte virus in het vaccin wordt geneutraliseerd.

Dengvaxia mag niet worden toegediend aan personen die immunosuppressieve behandelingen ontvangen, zoals chemotherapie of hoge doses systemische corticosteroïden binnen 4 weken voorafgaand aan de vaccinatie (zie rubriek 4.3).

Vaccin-vaccininteractie

Dengvaxia is geëvalueerd in één klinische studie naar gelijktijdige toediening met Tdap (tetanustoxoïde, gereduceerd difterietoxoïde en acellulair pertussisvaccin, geadsorbeerd) (629 dengue-seropositieve personen op baseline, 9 tot 60 jaar oud). De niet-inferioriteit van de humorale immuunrespons op alle Tdap-antigenen opgewekt door de Tdap-boosterdosis gelijktijdig toegediend met de eerste dosis Dengvaxia in vergelijking met sequentiële toediening werd bereikt, wanneer gemeten 28 dagen na de Tdap-boosterdosis bij dengue-seropositieve personen. Bij dengue-seropositieve personen induceerde de eerste dosis Dengvaxia een vergelijkbare immuunrespons (in

termen van geometrische gemiddelde titers [GMTs] en seropositiviteitspercentages) tegen alle 4 dengue-serotypes in zowel de gelijktijdige als de sequentiële toedieningsgroepen.

Dengvaxia is geëvalueerd in twee klinische studies met bivalente en quadrivalente HPV-vaccins (humaan papillomavirusvaccin, recombinant) (305 dengue-seropositieve personen op baseline, 9 tot 14 jaar oud en 197 dengue-seropositieve personen op baseline, 9 tot 13 jaar oud). De non-inferioriteit van de humorale immuunrespons op bivalente en quadrivalente HPV-vaccins / Dengvaxia op 28 dagen na de laatste injectie kon niet worden beoordeeld omdat het aantal evalueerbare proefpersonen beperkt was. Immunogeniciteitsanalyses in de gelijktijdige toedieningsgroep en in de sequentiële toedieningsgroep waren alleen beschrijvend.

Bivalent HPV-vaccin vertoonde vergelijkbare GMT's in zowel de gelijktijdige als de sequentiële toedieningsgroepen en de GMT-ratio's tussen de groepen (gelijktijdige/sequentiële toediening) waren bijna 1 voor zowel HPV-16 als HPV-18. De GMT-ratio's tussen de groepen (gelijktijdige/sequentiële toediening) lagen voor alle 4 dengueserotypen dicht bij 1.

Voor de quadrivalente HPV lagen de GMT-ratio's tussen de groepen (gelijktijdige/sequentiële toediening) dicht bij 1 voor HPV-6, en rond 0,80 voor HPV-11, HPV-16, en HPV-18. De GMT-ratio's tussen de groepen (gelijktijdige/sequentiële toediening) lagen dicht bij 1 voor serotypen 1 en 4, en dicht bij 0,80 voor serotypen 2 en 3.

De klinische relevantie van deze waarnemingen is niet bekend.

Er was geen bewijs van een verhoogde mate van reactogeniciteit of verandering in het veiligheidsprofiel van de vaccins wanneer Tdap en/of HPV-vaccins gelijktijdig werden toegediend met Dengvaxia in een van deze studies.

Als Dengvaxia tegelijkertijd met een ander injecteerbaar vaccin moet worden toegediend, moeten de vaccins altijd op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Net als bij andere levende, verzwakte vaccins moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken gedurende ten minste één maand na elke dosis.

Zwangerschap

- De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).
- Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar betreffende het gebruik van Dengvaxia bij zwangere vrouwen. Deze gegevens zijn niet voldoende om de afwezigheid van mogelijke effecten van Dengvaxia op de zwangerschap, embryo-foetale ontwikkeling, partus en postnatale ontwikkeling te concluderen
- Dengvaxia is een levend, verzwakt vaccin, daarom is Dengvaxia gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

- De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft borstvoeding.
- Er is een zeer beperkte ervaring met uitscheiding van denguevirus via moedermelk.
- Bovendien, aangezien Dengvaxia een levend verzwakt vaccin is en er zeer beperkte ervaring is vanuit postmarketinggegevens van Dengvaxia bij vrouwen die borstvoeding geven, is het vaccin gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er is geen specifiek onderzoek naar vruchtbaarheid uitgevoerd.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten wat betreft vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dengvaxia heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde reacties waren hoofdpijn (51%), pijn op de injectieplaats (49%), malaise (41%), myalgie (41%), asthenie (32%) en koorts (14%).

Bijwerkingen traden op binnen 3 dagen na vaccinatie, behalve koorts, welke optrad binnen 14 dagen na de injectie. De bijwerkingen waren van korte duur (0 tot 3 dagen).

Systemische bijwerkingen leken minder frequent voor te komen na de tweede en de derde injecties met Dengvaxia, vergeleken met de eerste injectie.

Tabel met lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen worden opgesomd volgens de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Het veiligheidsprofiel dat in **Tabel 1** wordt weergegeven, is gebaseerd op een samengevoegde analyse van geselecteerde klinische onderzoeken en commercieel gebruik.

Tabel 1: Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en toezicht na het op de markt brengen

Systeem/orgaanklasse Ervaren bijwerkingen	Kinderen en jongeren 6-17 jaar	Volwassenen 18-45 jaar
	Frequentie	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Infectie van de bovenste luchtwegen	Soms	
Nasofaryngitis	Zelden	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Lymfadenopathie	Geen ⁺	Soms
Immuunsysteemaandoeningen		
Allergische reacties, waaronder anafylactische reacties*	Zeer zelden	
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Zeer vaak	
Duizeligheid	Zelden	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Hoest	Zelden	Soms
Orofaryngeale pijn	Zelden	Soms
Rinorroe	Zelden	Geen ⁺
Maagdarmstelselaandoeningen		
Braken	Soms	
Misselijkheid	Zelden	Soms
Droge mond	None ⁺	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Rash	Zelden	Soms
Urticaria	Zelden	Geen ⁺

Systeem/orgaanklasse Ervaren bijwerkingen	Kinderen en jongeren 6-17 jaar	Volwassenen 18-45 jaar
	Frequentie	Frequentie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		
Myalgie	Zeer vaak	
Nekpijn	Zelden	Soms
Asthenie	Geen ⁺	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Malaise	Zeer vaak	
Asthenie	Zeer vaak	
Koorts	Zeer vaak	Vaak
Koude rillingen	Zelden	Soms
Vermoeidheid	Geen ⁺	Soms
Pijn op de injectieplaats	Zeer vaak	
Erytheem op de injectieplaats	Zeer vaak	Vaak
Zwelling op de injectieplaats	Vaak	
Jeuk op de injectieplaats	Soms	Vaak
Induratie op de injectieplaats	Soms	
Bloeding op de injectieplaats	Soms	Zelden
Hematoom op de injectieplaats	Soms	Vaak
Warmte op de injectieplaats	Geen ⁺	Soms

*Bijwerkingen die spontaan zijn gemeld.

⁺ Niet waargenomen in deze populatie.

Ziekenhuisopname en/of klinisch ernstige denguekoorts in veiligheidsgegevens van langetermijn follow-up

Een verkennende analyse van drie werkzaamheidsonderzoeken met opvolging op lange termijn vanaf de eerste injectie toonde een toegenomen risico op ziekenhuisopname voor dengue aan, waaronder klinisch ernstige dengue (voornamelijk dengue-hemorragische koorts van graad 1 of 2 [WHO 1997]), bij gevaccineerde personen die niet eerder met denguevirus waren geïnfecteerd. Gegevens verkregen uit de klinische onderzoeken wijzen erop dat over een periode van 6 jaar, bij proefpersonen die niet eerder met denguevirus geïnfecteerd zijn, het risico op ernstige dengue verhoogd is in proefpersonen van 6 tot 16 jaar die gevaccineerd zijn met Dengvaxia vergeleken met proefpersonen die niet zijn gevaccineerd uit dezelfde leeftijdsgroep. Schattingen gebaseerd op de langetermijnanalyse suggereren dat de eerste symptomen van het toegenomen risico met name plaatsvonden tijdens het 3e jaar na de eerste injectie.

Het toegenomen risico werd niet waargenomen bij personen die eerder waren geïnfecteerd met het denguevirus (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Pediatrische gegevens van proefpersonen van 6 tot 17 jaar

Bij de pediatrische populatie worden vaker koorts en erytheem op de injectieplaats waargenomen (zeer vaak voorkomend) dan bij volwassenen (vaak).

Urticaria (zelden) werd alleen gemeld bij proefpersonen van 6 tot 17 jaar.

Pediatrische gegevens van proefpersonen jonger dan 6 jaar, d.w.z. buiten de leeftijdsindicatie

De reactogeniciteitssubgroep met proefpersonen jonger dan 6 jaar betrof 2192 proefpersonen en omvat het volgende: 1287 proefpersonen jonger dan 2 jaar en 905 proefpersonen tussen de 2 en 5 jaar.

Bij proefpersonen van 2 tot 5 jaar werd, in vergelijking met proefpersonen van 6 jaar of ouder, zwelling op de injectieplaats vaker gemeld (frequentie: zeer vaak) en werden aanvullende bijwerkingen gemeld (frequentie: soms): maculopapulaire rash en verminderde eetlust.

Bij proefpersonen van 2 tot 5 jaar, bij gevaccineerde personen zonder eerdere infectie met denguevirus toonden de veiligheidsgegevens van langetermijn follow-up een toegenomen risico aan op dengue waarbij ziekenhuisopname was vereist, waaronder klinisch ernstige dengue (zie rubriek 4.4).

Bij proefpersonen jonger dan 2 jaar waren de meest gemelde bijwerkingen na iedere injectie met Dengvaxia koorts, prikkelbaarheid, verloren eetlust, abnormaal huilen en injectieplaatsgevoeligheid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werden geen gevallen van overdosis gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BX04

Werkingsmechanisme

Dengvaxia bevat levende, verzwakte virussen. Na toediening zullen de virussen zich plaatselijk vermeerderen en neutraliserende antistoffen veroorzaken alsmede celgemedieerde immuunrespons tegen de vier serotypes van het denguevirus.

Klinische werkzaamheid

De klinische werkzaamheid van Dengvaxia is beoordeeld in 3 onderzoeken: een ondersteunend fase IIb-werkzaamheidsonderzoek (CYD23) in Thailand en 2 grootschalige fase III-hoofdonderzoeken naar werkzaamheid, CYD14 in Azië (Indonesië, Maleisië, de Filipijnen, Thailand, Vietnam) en CYD15 in Latijns-Amerika (Brazilië, Colombia, Honduras, Mexico, Puerto Rico).

In een fase IIb-onderzoek werden in totaal 4002 proefpersonen tussen de 4 en 11 jaar gerandomiseerd om Dengvaxia of een controlemiddel te ontvangen, ongeacht een eerdere infectie met denguevirus. Van deze proefpersonen waren 3285 proefpersonen 6 tot 11 jaar oud (2184 in de vaccingroep en 1101 in de controlegroep).

In de twee fase III-hoofdonderzoeken (CYD14 en CYD15) werden in totaal ongeveer 31.000 proefpersonen van 2 tot 16 jaar gerandomiseerd voor het ontvangen van Dengvaxia of een placebo, ongeacht een eerdere infectie met denguevirus. Van deze proefpersonen waren 19.107 proefpersonen die Dengvaxia ontvingen (5193 proefpersonen in CYD14 en 13.914 in CYD15) en 9538 proefpersonen die een placebo kregen (2598 in CYD14 en 6940 in CYD15) 6 tot 16 jaar oud.

Bij de start van de CYD14- en CYD15-onderzoeken varieerde de seroprevalentie voor dengue voor de totale populatie in de onderzoekscentra van 52,8%-81,1% in CYD14 (regio Azië/Pacific) en 55,7%-92,7% in CYD15 (Latijns-Amerika).

De werkzaamheid werd beoordeeld tijdens een actieve fase van 25 maanden, waarbij de controle was ontworpen met het oog op maximale opsporing van alle symptomatische virologisch bevestigde voorvallen van dengue (*virologically-confirmed dengue*, VCD), ongeacht de ernst. Het actief opsporen van symptomatische gevallen van dengue begon op de dag van de eerste injectie en duurde tot 13 maanden na de derde injectie.

Voor het primaire eindpunt werd de incidentie van symptomatische gevallen van VCD die optraden tijdens de periode van 12 maanden vanaf 28 dagen na de derde injectie vergeleken tussen het vaccin en de controlegroep.

Verkennde analyses naar de werkzaamheid van het vaccin volgens de dengue-serostatus zoals gemeten door een plaque-reductie neutralisatietest (PRNT50-) bij aanvang van het onderzoek (vóór de eerste injectie) werden uitgevoerd in de immunogeniciteit subset van 2000 proefpersonen in zowel CYD14 als CYD15 en 300 proefpersonen in CYD23. Van de 2580 proefpersonen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar oud in deze subset (ongeveer 80%) die seropositief voor dengue waren bij aanvang van het onderzoek kregen 1729 proefpersonen het vaccin (656 proefpersonen in CYD14 en 1073 in CYD15) en 851 proefpersonen kregen de placebo (339 in CYD14 en 512 in CYD15) (zie ook subrubriek Immunogeniciteit).

Klinische werkzaamheidsgegevens voor proefpersonen van 6 tot 16 jaar in endemische gebieden, met serostatus bij aanvang van het onderzoek

De resultaten voor werkzaamheid van het vaccin (*Vaccine Efficacy*, VE) volgens het primaire eindpunt (symptomatische gevallen van VCD gedurende de periode van 25 maanden na de eerste dosis) bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar met serostatus bij aanvang van het onderzoek worden weergegeven in **Tabel 2** voor de onderzoeken CYD14, CYD15 en CYD23.

Tabel 2: VE tegen symptomatische VCD gedurende de periode van 25 maanden na de eerste dosis, als gevolg van elk van de 4 serotypes bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar (met een serostatus bij aanvang van het onderzoek)

	CYD14		CYD15		CYD23		Gepoold CYD14+CYD15		Gepoold* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccin groep	Controle groep	Vaccin groep	Controle groep	Vaccin groep	Controle groep	Vaccin groep	Controle groep	Vaccin groep	Controle groep
Gevallen / persoon- jaren	166/ 10.352	220/ 5039	227/ 26.883	385/ 13.204	62/4336	46/2184	393/ 37.235	605/ 18.243	455/ 41.571	651/ 20.427
VE % (95%BI)	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)	

Gevallen: aantal proefpersonen met ten minste één symptomatische virologisch bevestigd episode van dengue in de betreffende periode.

Persoonjaren: totaal aan risicotijd (in jaren) voor de proefpersonen tijdens de onderzoeksperiode.

BI: betrouwbaarheidsinterval.

*Gepoolde resultaten van CYD14, 15 en 23 dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd gezien de verschillen in de bevestigingstest voor dengue en in de definitie van acute koortsziekte tussen CYD14/15 en CYD23.

Bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar werd de werkzaamheid van Dengvaxia tegen symptomatische, virologisch bevestigde gevallen van dengue (VCD) als gevolg van eender welk van de 4 serotypes aangetoond in alle drie onderzoeken, CYD14, CYD15 en CYD23 (zie **Tabel 2**).

Klinische werkzaamheidsgegevens voor proefpersonen van 6 tot 16 jaar in endemische gebieden, seropositief voor dengue bij aanvang van het onderzoek

VE tegen symptomatische gevallen van VCD bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar

De resultaten voor de werkzaamheid van het vaccin (Vaccine Efficacy, VE) volgens verkennende analyse van symptomatische gevallen van VCD gedurende de periode van 25 maanden na de eerste dosis bij proefpersonen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar die seropositief waren bij aanvang van het onderzoek, worden weergegeven in **Tabel 3** voor de immunogeniciteit-subset van de onderzoeken CYD14, CYD15 en CYD23.

Tabel 3: VE tegen symptomatische gevallen van VCD gedurende de periode van 25 maanden na de eerste dosis, als gevolg van een van de 4 serotypes bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar die seropositief zijn voor dengue

	CYD14		CYD15		CYD23		Gepoolde CYD14+CYD15		Gepoolde * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaccin groep	Controle groep	Vaccin groep	Controle groep	Vaccin groep	Controle groep	Vaccin groep	Controle groep	Vaccin groep	Controle groep
Gevallen / persoonjaren	12/ 1320	25/671	8/211 6	23/994	2/248	5/114	20/ 3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95%BI)	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)	

Gevallen: aantal proefpersonen met ten minste één symptomatische virologisch bevestigd episode van dengue in de betreffende periode.

Persoonjaren: totaal aan risicotijd (in jaren) voor de proefpersonen tijdens de onderzoeksperiode.

BI: betrouwbaarheidsinterval.

NC: *Not computed*/niet berekend (de afwezigheid van gevallen in de vaccin- en controlegroep staat niet toe VE of BI te berekenen)

*Gepoolde resultaten van CYD14, 15 en 23 moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd gezien de verschillen in de bevestigingstest voor dengue en in de definitie van acute koortsziekte tussen CYD14/15 en CYD23.

De vier serotypes droegen bij aan de totale werkzaamheid van het vaccin (Vaccine Efficacy, VE). Gegevens zijn beperkt, omdat de immunostatus bij het begin van het onderzoek initieel werd verzameld in een beperkte subgroep van proefpersonen. VE tegen symptomatische gevallen van VCD als gevolg van serotype 1 [76,8 (46,1; 90,0)] en serotype 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] heeft de neiging lager te zijn in vergelijking met serotype 3 [89,6 (63,7; 97,0)] en serotype 4 [96,5 (73,4; 99,5)] tijdens de periode van 25 maanden na de eerste dosis bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar die bij het begin van het onderzoek seropositief zijn (immunogeniciteitssubgroep van onderzoek CYD14, CYD15 en CYD23).

De werkzaamheid neigt iets lager te zijn bij de 6-8-jarigen in vergelijking met kinderen van 9-16 jaar oud.

VE tegen gehospitaliseerde en ernstige gevallen van VCD bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar

Bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar die seropositief zijn bij aanvang van het onderzoek (subset immunogeniciteit) werden twee klinisch ernstige gevallen van VCD gemeld in CYD14 en één in CYD15 tijdens de periode van 25 maanden na de eerste injectie in de controlegroep ten opzichte van geen in de vaccingroep. In de controlegroep werden acht VCD-gevallen die ziekenhuisopname vereisten gemeld in CYD14 in de controlegroep, ten opzichte van één in de vaccingroep, en twee VCD-gevallen die ziekenhuisopname vereisten in CYD15, ten opzichte van geen in de vaccingroep. Deze gegevens zijn niet eenduidig, als gevolg van het lage aantal gevallen in de subset voor immunogeniciteit.

De werkzaamheid is beoordeeld in matig-hoog endemische gebieden. De omvang van de bescherming mag niet geëxtrapoleerd worden naar andere epidemiologische situaties.

Klinische werkzaamheidsgegevens voor proefpersonen van 17 tot 45 jaar in endemische gebieden

Er is geen onderzoek gedaan naar klinische werkzaamheid bij proefpersonen van 17 tot 45 jaar in endemische gebieden. De klinische werkzaamheid van het vaccin is gebaseerd op het overbruggen van immunogeniciteitsgegevens (zie hieronder rubriek *Immunogeniciteitsgegevens voor proefpersonen van 18 tot 45 jaar in endemische gebieden*).

Bescherming op lange termijn

Beperkte gegevens wijzen op een trend voor afname van de werkzaamheid in de loop der tijd. Tijdens de laatste 2 follow-up jaren (jaar 5 en 6) na de eerste dosis was de werkzaamheid van het vaccin tegen symptomatische VCD (Immunogeniciteitssubgroep, CYP14+CYP15 gepoold) 14,6% (95%-BI: -74,7; 58,3) bij proefpersonen van 6 tot 16 jaar met eerdere dengue-infectie. Het behoud van werkzaamheid kan variëren afhankelijk van de epidemiologische situatie.

Immunogeniciteit

Er is geen immuuncorrelatie voor bescherming vastgesteld. Tijdens de klinische ontwikkeling werden immunogeniciteitsgegevens verzameld van in totaal ongeveer 7262 proefpersonen van 9 maanden tot 60 jaar oud, die ten minste één injectie van het vaccin hebben ontvangen.

Onder deze proefpersonen hebben in totaal 3498 personen van 6 tot 45 jaar uit endemische gebieden en dengue-immuun ten minste één injectie Dengvaxia ontvangen. De meeste proefpersonen waren tussen de 6 en 17 jaar oud (n = 2836).

Tijdens de klinische ontwikkeling werden de neutraliserende antistoftiters gemeten voor elk serotype met behulp van de plaque-reductie neutralisatietest (PRNT) en gepresenteerd als de geometrisch gemiddelde titers (GMT's, *geometric mean titers*).

In de volgende tabellen werd de dengue-serostatus bij aanvang van het onderzoek (vóór de eerste injectie) gedefinieerd als:

- Dengue-seropositiviteit als de PRNT50-titer ≥ 10 [1/dil] (*lower limit of quantification*, LLOQ [de ondergrens van kwantificatie]) tegen ten minste één serotype.
- Dengue-seronegativiteit als de PRNT50-titer < de ondergrens van kwantificatie tegen een van de 4 serotypes.

Immunogeniciteitsgegevens voor proefpersonen van 6 tot 8 jaar in endemische gebieden

De GMT's bij het begin van het onderzoek en 28 dagen na dosis 3 bij proefpersonen van 6 tot 8 jaar in CYD14 en CYD15 worden getoond in Tabel 4.

Tabel 4: Immunogeniciteit voor dengue seropositieve proefpersonen van 6 tot 8 jaar in CYD14 en CYD15 uit endemische gebieden

Onderzoek	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)	Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)	Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)	Voor injectie 1 GMT (95%-BI)	Na injectie 3 GMT (95%-BI)
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: aantal proefpersonen met beschikbare antistoffentiter voor het relevante eindpunt

Seropositieve proefpersonen voor dengue zijn proefpersonen waarvan de titer hoger of gelijk is aan LLOQ tegen ten minste één serotype van denguevirus bij aanvang van het onderzoek

BI: betrouwbaarheidsinterval

CYD14: Indonesië, Maleisië, de Filipijnen, Thailand, Vietnam

Immunogeniciteitsgegevens voor proefpersonen van 9 tot 17 jaar in endemische gebieden

De GMT's bij het begin van het onderzoek en 28 dagen na dosis 3 bij proefpersonen van 9 tot 16 jaar in CYD14 en CYD15 worden getoond in Tabel 5.

Tabel 5: Immunogeniciteit voor proefpersonen van 9 tot 16 jaar met seropositiviteit voor dengue in CYD14 en CYD15 uit endemische gebieden

Onderzoek	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Voor-injectie 1 GMT (95%BI)	Na-injectie 3 GMT (95%BI)	Voor-injectie 1 GMT (95%BI)	Na-injectie 3 GMT (95%BI)	Voor-injectie 1 GMT (95%BI)	Na-injectie 3 GMT (95%BI)	Voor-injectie 1 GMT (95%BI)	Na-injectie 3 GMT (95%BI)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)
CYD15	1048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)

N: aantal proefpersonen met beschikbare antistoffentiter voor het relevante eindpunt

Seropositieve proefpersonen voor dengue zijn proefpersonen waarvan de titer hoger of gelijk is aan LLOQ tegen ten minste één serotype van denguevirus bij aanvang van het onderzoek

BI: betrouwbaarheidsinterval

CYD14: Indonesië, Maleisië, de Filipijnen, Thailand, Vietnam.

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

Immunogeniciteitsgegevens voor proefpersonen van 18 tot 45 jaar in endemische gebieden

De immunogeniciteit van de uiteindelijke formulering van het CYD denguevaccin voor volwassenen van 18 tot 45 jaar in endemische gebieden werd beoordeeld in 3 onderzoeken, allen uitgevoerd in Azië/Pacific (CYD22 in Vietnam, CYD28 in Singapore en CYD47 in India).

De GMT's bij het begin van het onderzoek en 28 dagen na dosis 3 bij proefpersonen van 18 tot 45 jaar worden getoond in **Tabel 6**.

Tabel 6: Immunogeniciteit voor proefpersonen met seropositiviteit voor dengue van 18 tot 45 jaar uit endemische gebieden

Onderzoek	N	Serotype 1		Serotype 2		Serotype 3		Serotype 4	
		Voor-injectie 1 GMT (95%BI)	Na-injectie 3 GMT (95%BI)	Voor-injectie 1 GMT (95%BI)	Na-injectie 3 GMT (95%BI)	Voor-injectie 1 GMT (95%BI)	Na-injectie 3 GMT (95%BI)	Voor-injectie 1 GMT (95%BI)	Na-injectie 3 GMT (95%BI)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1626)	437 (240; 797)	937 (586; 1499)	192 (117; 313)	482 (357; 651)	86,5 (41,2; 182)	387 (253; 591)
CYD28	66	59,8 (36,8; 97,4)	235 (135; 409)	67,1 (40,9; 110)	236 (144; 387)	48,4 (32,9; 71,0)	239 (166; 342)	22,1 (14,7; 33,4)	211 (155; 287)
CYD47	109	324 (236; 445)	688 (524; 901)	363 (269; 490)	644 (509; 814)	394 (299; 519)	961 (763; 1211)	80,7 (613; 106)	413 (331; 516)

N: aantal proefpersonen met beschikbare antistoffentiter voor het relevante eindpunt

Seropositieve proefpersonen voor dengue zijn die proefpersonen waarvan de titer hoger of gelijk is aan LLOQ tegen ten minste één dengue serotype bij aanvang van het onderzoek

BI: betrouwbaarheidsinterval

CYD28: Laag endemisch land

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapore; CYD47: India;

Het overbruggen van de werkzaamheid is gebaseerd op de hierboven weergegeven beschikbare gegevens en de algehele resultaten. Immunogeniciteitsgegevens uit de onderzoeken bij volwassenen van 18 tot 45 jaar in endemische gebieden tonen aan dat GMT's na injectie 3 tegen ieder serotype over het algemeen hoger zijn bij volwassenen dan bij kinderen en adolescenten in CYD14 en CYD15.

Daarom wordt verwacht dat volwassenen in endemische gebieden beschermd zijn, hoewel het daadwerkelijke werkzaamheidsbereik gerelateerd aan die welke is waargenomen bij kinderen en adolescenten niet bekend is.

Het behoud van antistoffen op lange termijn

De GMT's werden 3 tot 5 jaar na de dosis behouden bij proefpersonen van 6 jaar en ouder in onderzoek CYD14 en CYD15. In jaar 5 na de derde injectie waren GMT's nog steeds hoger dan GMT's vóór vaccinatie, ondanks een afname in de GMT's tegen alle 4 serotypes in vergelijking met de GMT's na dosis 3. De GMT-waarden waren afhankelijk van leeftijd en dengue serostatus bij aanvang van het onderzoek.

Het effect van een boosterdosis werd beoordeeld na een schema met 3 doses bij proefpersonen van 9-50 jaar die in endemische gebieden wonen (onderzoek CYD63, CYD64, CYD65). Er is na de boost geen tot matige voorbijgaande toename van neutraliserende antistoftiters waargenomen. Het boostereffect was variabel tussen serotypes en onderzoeken. Waarom er een gebrek aan/beperkt boostereffect is met Dengvaxia blijft met het oog op mechanismen en klinische implicaties onbegrepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor Dengvaxia zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, waaronder beoordeling op lokale tolerantie en van een programma voor reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Een neurovirulentieonderzoek toonde geen neurotoxiciteit aan van het CYD-denguevaccin.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Essentiële aminozuren waaronder fenylalanine

Niet-essentiële aminozuren

Arginine-hydrochloride

Sucrose

Trehalose-dihydraat

Sorbitol (E420)

Trometamol

Ureum

Zoutzuur en natriumhydroxide voor pH-aanpassing

Oplosmiddel voor reconstitutie:

Natriumchloride

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit vaccin mag niet gemengd worden met andere vaccins of geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel moet Dengvaxia worden bewaard in de koelkast (2 °C tot 8 °C) en binnen 6 uur worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de buitenverpakking, ter beschermen tegen licht.

Voor het bewaren van Dengvaxia na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Poeder (5 doses) in een flacon (type-I glas) met een stopper (halobutyl) en een afsluitdop (aluminium, polypropyleen) + 2,5 ml oplosmiddel in een flacon (type-I glas) met een stopper (halobutyl) en een afsluitdop (aluminium, polypropyleen).

Verpakkingsgrootte van 5 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vermijd contact met desinfecterende middelen aangezien deze het virus in het vaccin kunnen inactiveren.

Dengvaxia moet worden gereconstitueerd voorafgaand aan toediening.

Reconstitutie van Dengvaxia vindt plaats door met een steriele spuit en naald alle oplosmiddel (0,9%-natriumchlorideoplossing) vanuit de flacon met 5 doses met een donkergrijze afsluitdop over te brengen naar de flacon met 5 doses gevriesdroogd poeder met een medium bruine afsluitdop.

1. Gebruik een steriele spuit en naald voor het overbrengen van het oplosmiddel.
2. Breng de gehele inhoud van de flacon oplosmiddel (met donkergrijze afsluitdop) over in de flacon met poeder (met medium bruine afsluitdop).
3. Draai dit rustig rond tot het poeder geheel is opgelost.

De suspensie dient visueel gecontroleerd te worden voorafgaand aan het toedienen. Na reconstitutie ziet Dengvaxia eruit als een heldere, kleurloze vloeistof met mogelijke aanwezigheid van witte tot transparante deeltjes (van endogene aard).

Na het volledig oplossen van het poeder wordt een dosis van 0,5 ml van de gereconstitueerde suspensie in dezelfde spuit opgezogen. Gebruik voor het opzuigen van elk van de 5 doses een nieuwe steriele spuit en naald. De aanbevolen naaldgrootte voor gebruik is 23G of 25G.

Vóór iedere injectie de gereconstitueerde suspensie nogmaals rustig laten ronddraaien.

Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel moet Dengvaxia binnen 6 uur worden gebruikt.

Bewaar deels gebruikte flacons tussen de 2 °C en 8 °C (d.w.z. in een koelkast) en bescherm ze tegen licht.

Als er een resthoeveelheid vaccin overblijft, dit aan het einde van de immunisatiesessie afvoeren of binnen 6 uur na reconstitutie, afhankelijk van welke het eerste komt.

Een deels gebruikt flacon met meerdere doses direct weggooien indien:

- men niet continu heeft gelet op steriel gebruik van de oplossing
- geen nieuwe spuit en naald werden gebruikt voor reconstitutie of voor het opzuigen van voorgaande doses
- er een vermoeden is van besmetting betreffende de deels gebruikte flacon
- er zichtbaar bewijs is van besmetting, zoals een verandering in het uiterlijk van de oplossing.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie,
82 Avenue Raspail,
94250 Gentilly,
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1338/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2018

Datum van laatste verlenging: 11 augustus 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Dengvaxia in elke lidstaat dient de vergunninghouder de inhoud en het format van het voorlichtingsprogramma, inclusief communicatiemiddelen, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma overeen te komen met de nationale bevoegde autoriteit.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Dengvaxia op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting Dengvaxia zullen gebruiken, toegang hebben tot voorzien worden van het volgende onderwijspakket:

- Educatiemateriaal voor de arts

Het educatiemateriaal voor de arts moet het volgende bevatten:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet de volgende kernpunten bevatten:

- Dat er een verhoogd risico is op ernstige dengue en/of dengue waarvoor ziekenhuisopname vereist is bij gevaccineerde personen die niet eerder zijn geïnfecteerd met het denguevirus;
- Dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voorafgaand aan de vaccinatie de eerdere infectie met dengue vastleggen. Deze infectie moet door een door laboratorium bevestigde voorgeschiedenis van dengue of door een serologietest zijn vastgesteld;
- De beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten zich ervan bewust zijn dat de test die zij gebruiken adequaat moet presteren wat betreft specificiteit en kruisreactiviteit gebaseerd op de lokale epidemiologie van ziekte;
- Dat zorgprofessionals bedacht moeten zijn op de vroegtijdige waarschuwingssignalen van dengue.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
Poeder (1 dosis) in flacon + 0,5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit met 2 losse naalden.
Poeder (1 dosis) in flacon + 0,5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit.
Verpakkingsgrootte van 1 of 10.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dengvaxia, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
dengue tetravalent vaccin (levend verzwakt vaccin)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml) 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀ van ieder serotype van het chimerisch gele koorts denguevirus (1, 2, 3 en 4) (levend, verzwakt).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

- Poeder: essentiële aminozuren waaronder fenylalanine, niet-essentiële aminozuren, arginine-hydrochloride, sucrose, trehalosedihydraat, sorbitol, trometamol, ureum, zoutzuur, natriumhydroxide.

Oplosmiddel: natriumchloride (0,4%), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder (1 dosis) in flacon + 0,5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit met 2 losse naalden
Poeder (1 dosis) in flacon + 0,5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit
Verpakkingsgrootte van 1 of 10

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik na reconstitutie
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Deze bevat ook de instructies voor reconstitutie.
Gebruik het bijgeleverde oplosmiddel voor de reconstitutie van Dengvaxia.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren. Tegen licht beschermen.
Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}

NN {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Dengvaxia - Poeder (1 dosis) in flacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Dengvaxia, poeder voor injectie
dengue tetravalent vaccin (levend verzwakt vaccin)
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis
1D

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Dengvaxia - Oplosmiddel in een voorgevulde spuit (0,5 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor reconstitutie van Dengvaxia
NaCl (0,4%)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis - 0,5 ml
1D

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
Dengvaxia - Poeder (5 doses) in flacon + 2,5 ml oplosmiddel in flacon.
Verpakkingsgrootte van 5 stuks

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dengvaxia, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, in verpakkingen met meerdere doses dengue tetravalent vaccin (levend, verzwakt)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml) 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀ van ieder serotype van het chimerisch gele koorts denguevirus (1, 2, 3 en 4) (levend, verzwakt).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

- Poeder: essentiële aminozuren waaronder fenylalanine, niet-essentiële aminozuren, arginine-hydrochloride, sucrose, trehalosedihydraat, sorbitol, trometamol, ureum, zoutzuur, natriumhydroxide.

Oplosmiddel: natriumchloride (0,9%), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder (5 doses) in flacon + 2,5 ml oplosmiddel in flacon.
Verpakkingsgrootte van 5 stuks.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik na reconstitutie
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Deze bevat ook de instructies voor reconstitutie.
Gebruik het bijgeleverde oplosmiddel voor de reconstitutie van Dengvaxia.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren. Beschermen tegen licht.

Na reconstitutie binnen 6 uur gebruiken mits deze is bewaard tussen 2 °C en 8 C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1338/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Dengvaxia - Poeder (5 doses) in flacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Dengvaxia, poeder voor injectie
dengue tetravalent vaccin (levend, verzwakt)
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 doses
5D

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Dengvaxia - Oplosmiddel in flacon (2,5 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor reconstitutie van Dengvaxia
NaCl (0,9%)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 doses - 2,5 ml
5D

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Dengvaxia, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit dengue tetravalent vaccin (levend verzwakt)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind wordt gevaccineerd want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, of apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dengvaxia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dengvaxia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dengvaxia is een vaccin. Het wordt gebruikt om u of uw kind te helpen beschermen tegen ‘dengueziekte’ (knokkelkoorts), dat wordt veroorzaakt door serotypes 1, 2, 3, en 4 van het denguevirus. Het bevat versies van deze 4 varianten van het virus in een afgezwakte vorm, zodat deze de ziekte niet kunnen veroorzaken.

Dengvaxia wordt gegeven aan volwassenen, jongeren en kinderen (van 6 tot 45 jaar) die eerder een infectie met denguevirus hebben gehad, bevestigd door een test (zie rubriek 2 en 3).

Dengvaxia dient te worden gebruikt in overeenstemming met de lokale officiële aanbevelingen.

Hoe het vaccin werkt

Dengvaxia stimuleert de natuurlijke afweer van het lichaam (het immuunsysteem) om antistoffen te produceren die helpen beschermen tegen de virussen die dengueziekte veroorzaken, als het lichaam in de toekomst aan die virussen wordt blootgesteld.

Wat is dengue en dengueziekte?

Dengue is een virale infectie die wordt verspreid door de beet van een besmette *Aedes*-mug. Het virus kan zich van een geïnfecteerde persoon via muggenbeten naar andere mensen verspreiden, ongeveer 4 tot 5 dagen (maximaal 12 dagen) nadat de eerste symptomen zich voordoen. Dengue wordt niet direct van persoon op persoon doorgegeven.

Dengueziekte leidt tot symptomen waaronder koorts, hoofdpijn, pijn achter de ogen, spier- en gewrichtspijn, misselijkheid, overgeven (braken), gezwollen klieren of huiduitslag. Gewoonlijk duren de symptomen 2 tot 7 dagen. U kunt ook dengue hebben, maar geen symptomen vertonen (dat noemen we ‘asymptotisch’).

Soms kan dengue zo ernstig zijn dat men in het ziekenhuis moet worden opgenomen en in zeldzame gevallen kan men eraan overlijden. Bij ernstige dengue kunt u hoge koorts hebben en een van de volgende symptomen: ernstige buikpijn, aanhoudend braken, snelle ademhaling, ernstige bloedingen, bloedingen in de maag, bloedend tandvlees, een moe gevoel, een rusteloos gevoel, coma, plotselinge aanvallen en orgaanfalen.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Om er zeker van te zijn dat Dengvaxia geschikt is voor u of uw kind, is het belangrijk dat u het aan de arts, apotheker of verpleegkundige vertelt als een van de volgende punten op u of uw kind van toepassing is. Is er iets wat u niet begrijpt, vraag dan de arts, apotheker of verpleegkundige om het u uit te leggen.

Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken?

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U of uw kind heeft eerder een allergische reactie gehad na gebruik van Dengvaxia. Teken van een allergische reactie kunnen zijn een jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van gezicht of tong.
- U of uw kind heeft een zwak immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam). Dit kan het gevolg zijn van een genetisch defect, een HIV-infectie of omdat u een geneesmiddel gebruikt dat invloed heeft op het immuunsysteem (zoals een hoge dosis bijnierschors hormonen (corticosteroiden) of chemotherapie). In het laatste geval zal uw arts geen Dengvaxia toedienen tot 4 weken na het einde van die behandeling.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Gevaccineerd worden zonder eerder geïnfecteerd geweest te zijn met het denguevirus, leidt mogelijk tot een grotere kans op een meer ernstige dengueziekte. Dit kan mogelijk leiden tot ziekenhuisopname, als u of uw kind later wordt gebeten door een met dengue besmette mug.

Voor toediening van dit vaccin zal uw arts, apotheker of verpleegkundige controleren of u of uw kind ooit eerder met het denguevirus geïnfecteerd bent/is geweest en u laten weten of er een test moet worden uitgevoerd.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als een van de volgende zaken van toepassing is op u of uw kind:

- U of uw kind heeft een lichte tot hoge koorts of acute ziekte. Dit vaccin wordt pas toegediend als u of uw kind weer beter bent/is.
- U of uw kind heeft ooit gezondheidsproblemen gehad na toediening van een vaccin. Uw arts zal de voordelen en risico's van de vaccinatie zorgvuldig tegen elkaar afwegen.
- U bent of uw kind is ooit flauwgevallen voor of na een injectie. Flauwvallen, en soms vallen, kan voorkomen (vooral bij jonge mensen) na, of zelfs voor, een injectie waarbij een naald wordt gebruikt.
- Een allergische reactie op latex had. De tip-caps (dopjes) van de voorgevulde spuit bevatten een derivaat van natuurlijk rubberlatex, dat allergische reacties kan veroorzaken.

Reizigers

Vaccinatie wordt niet aanbevolen als u nooit heeft gewoond in een gebied waar dengue-infecties regelmatig voorkomen en als u van plan bent om slechts af en toe te reizen naar een gebied waar dengue-infecties regelmatig voorkomen.

Belangrijke informatie over de bescherming die het vaccin biedt

Zoals bij alle vaccins kan het gebeuren dat niet iedereen die met Dengvaxia wordt gevaccineerd, beschermd is. Zelfs na vaccinatie moet u zorgen voor bescherming tegen muggenbeten.

Na vaccinatie moet u contact opnemen met een arts als u of uw kind menen een dengue-infectie te hebben opgelopen, en als zich een van de volgende symptomen voordoet: hoge koorts, ernstige buikpijn, aanhoudend braken, snelle ademhaling, bloedend tandvlees, moeheid, rusteloosheid en bloed in het braaksel.

Extra beschermende maatregelen

Neem maatregelen om muggenbeten te voorkomen. Dit betreft onder andere insectenwerende middelen, beschermende kleding, en het gebruik van klamboes of muggennetten.

Jongere kinderen

Geef dit vaccin niet aan kinderen jonger dan 6 jaar, want de veiligheid en werkzaamheid van Dengvaxia zijn niet aangetoond.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?

Gebruikt u of uw kind naast Dengvaxia nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is met name van belang uw arts of apotheker in te lichten als u of uw kind een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen die van invloed zijn op de natuurlijke afweer van het lichaam (het immuunsysteem) zoals hoge doses corticosteroïden of chemotherapie. In dat geval zal de arts dit vaccin niet toedienen tot 4 weken na het einde van die behandeling. Dit is omdat dit vaccin mogelijk minder goed zal werken.
- geneesmiddelen die we ‘immunoglobulinen’ noemen of bloedproducten waar immunoglobulinen in zitten, zoals bloed of plasma. In dat geval zal de arts dit vaccin niet toedienen tot 6 weken, en bij voorkeur 3 maanden, na het einde van die behandeling. Dit is omdat dit vaccin mogelijk minder goed zal werken.

Dengvaxia mag op hetzelfde moment gegeven worden als een vaccin voor difterie, tetanus, kinkhoest of recombinant vaccin voor humaan papillomavirus. Als er tegelijkertijd meerdere vaccins worden geïnjecteerd, moeten ze op afzonderlijke injectieplaatsen gegeven worden.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit vaccin niet als u/uw dochter zwanger bent/is of borstvoeding geeft.

- Als u/uw dochter zwanger kunt/kan worden, moet u/uw dochter een doeltreffend voorbehoedsmiddel gebruiken om een zwangerschap te voorkomen, tot ten minste één maand na iedere dosis Dengvaxia.
- Denkt u/uw dochter zwanger te zijn, wilt u/uw dochter zwanger worden of geeft u/uw dochter borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dengvaxia heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Dengvaxia bevat fenylalanine, natrium en sorbitol

Dengvaxia bevat 41 microgram fenylalanine per 0,5 ml dosis. Fenylalanine kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Dengvaxia bevat minder dan 1mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml dosis, d.w.z. in wezen “natriumvrij”.

Dengvaxia bevat 9,38 milligram sorbitol per 0,5 ml dosis.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een eerdere dengue-infectie moet worden bevestigd door een test, ofwel gedocumenteerd in de medische voorgeschiedenis, ofwel uitgevoerd voorafgaand aan vaccinatie.

Dit vaccin wordt door uw arts of verpleegkundige toegediend via een injectie onder de huid (subcutane injectie) van de bovenarm. Het mag niet in een bloedvat worden geïnjecteerd.

U of uw kind krijgen 3 injecties van 0,5 ml - iedere 6 maanden een injectie.

- De eerste injectie wordt toegediend op de gekozen of geplande datum.
- De tweede injectie is 6 maanden na de eerste injectie.
- De derde injectie is 6 maanden na de tweede injectie.

Dit vaccin moet worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

Aan het einde van de bijsluiter staan instructies voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over het voorbereiden van het vaccin.

Bent u of uw kind vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u of uw kind een geplande injectie heeft gemist, kan de arts besluiten de gemiste injectie alsnog toe te dienen. Het is belangrijk dat u of uw kind de instructies opvolgt van de arts, apotheker of verpleegkundige betreffende de volgende injectie.
- Als u de volgende afspraak vergeet of u kunt niet komen, vraag dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige wat u moet doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige allergische (anafylactische) reacties

Als een van de volgende symptomen optreden wanneer u de locatie heeft verlaten waar u of uw kind een injectie heeft gekregen, **neem dan onmiddellijk contact op met een arts:**

- moeilijk ademen
- een blauwe tong of lippen
- huiduitslag
- zwelling van gezicht of keel
- duizeligheid of flauwvallen als gevolg van lage bloeddruk
- een plotseling en ernstig gevoel van ziekte of ongemak met een val in bloeddruk die leidt tot duizeligheid en bewustzijnsverlies, snelle hartslag die samenhangt met moeilijk ademen.

Deze klachten en verschijnselen (anafylactische reacties) ontwikkelen zich gewoonlijk snel nadat de injectie is gegeven en terwijl u of uw kind nog in het ziekenhuis of de artsenpraktijk aanwezig bent/is. In zeer zeldzame gevallen kunnen ze ook optreden na het krijgen van een vaccin (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers).

Andere ernstige reacties

Sommige mensen die voor hun vaccinatie niet eerder met dengue zijn geïnfecteerd, hebben mogelijk een grotere kans op een meer ernstige dengueziekte, waarbij een ziekenhuisopname is vereist, als zij later worden gebeten door een met dengue besmette mug. Dit verhoogde risico kan met name beginnen vanaf het derde jaar na de eerste injectie.

Andere bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kwamen voor tijdens onderzoeken bij kinderen, jongeren en volwassenen. De meeste bijwerkingen traden op binnen 3 dagen na de injectie met Dengvaxia.

Zeer vaak: (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- spierpijn (myalgie)
- algemeen gevoel van onwelbevinden (malaise)
- zwakte (asthenie)
- reacties op de injectieplaats: pijn en roodheid (erytheem)
- koorts.

Vaak: (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats: blauwe plek (hematoom), zwelling, en jeuk (pruritus).

Soms: (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- infecties van de neus of keel (bovenste luchtwegen)
- pijn of zwelling van de neus of keel (nasofaryngitis)
- zich duizelig voelen
- zere keel (orofaryngeale pijn)
- hoesten
- zich misselijk voelen (nausea)
- braken
- uitslag (huidruptie)
- nekpijn
- koude rillingen
- verharding van de huid op de plek van de injectie (verharding op de injectieplaats)
- bloeding op de injectieplaats.

Zeer zelden: (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- allergische reacties.

Bijkomende bijwerkingen die bij volwassenen kunnen voorkomen:

Soms: (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- gezwollen klieren (lymfadenopathie)
- droge mond
- gewrichtspijn (artralgie)
- warmte op de injectieplaats
- vermoeidheid.

Bijkomende bijwerkingen die bij kinderen en jongeren (van 6 tot en met 17 jaar) kunnen voorkomen:

Zelden: (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- loopneus (rinorroe)
- jeukende huiduitslag (urticaria).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar het vaccin in de buitenverpakking, ter bescherming tegen licht.

Na het mengen (reconstitutie) met het bijgeleverde oplosmiddel moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml) 4,5 - 6,0 log 10 CCID₅₀* van ieder serotype van het chimerisch gele koorts denguevirus** (1, 2, 3 en 4) (levend, verzwakt).
*CCID₅₀: 50% Celcultuur infectieuze dosis.
**Geproduceerd in Vero-cellen met behulp van DNA-recombinatietechniek. Dit product bevat genetisch gemodificeerde organismen (GMO's).
- De andere stoffen in dit middel zijn: essentiële aminozuren waaronder fenylalanine, niet-essentiële aminozuren, arginine-hydrochloride, sucrose, trehalosedihydraat, sorbitol (E420), trometamol, ureum, natriumchloride, water voor injecties en zoutzuur en natriumhydroxide voor pH-aanpassing.

Hoe ziet Dengvaxia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dengvaxia is een poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie. Dengvaxia wordt geleverd als poeder in een flacon met een enkele dosis en een oplosmiddel in een voorgevulde spuit voor een enkele dosis (0,5 ml) met 2 losse naalden of zonder naalden. Het poeder en het oplosmiddel moeten voor gebruik worden gemengd.

Dengvaxia is verkrijgbaar in verpakkingen van 1 of 10 stuks. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Het poeder is een wit, homogeen, gevriesdroogd poeder met mogelijke klontvorming onderin (een ringvormige klont is mogelijk).

Het oplosmiddel (0,4%-natriumchlorideoplossing) is een heldere en kleurloze oplossing.

Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel ziet Dengvaxia eruit als een heldere, kleurloze vloeistof met mogelijke aanwezigheid van witte tot transparante deeltjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

Fabrikant:

SANOFI PASTEUR

Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
Frankrijk

of

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 België 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-aventis Denmark 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:
<http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Net als bij alle injecteerbare vaccins dient er altijd gepaste medische behandeling en toezicht beschikbaar te zijn in het geval van een zeldzame anafylactische reactie na toediening van Dengvaxia.
- Dengvaxia mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd in dezelfde spuit.
- Dengvaxia mag in geen geval via intravasculaire injectie worden toegediend.
- Immunisatie dient te geschieden via subcutane (SC) injectie, bij voorkeur in de bovenarm nabij de musculus deltoideus (deltaspier).
- Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, een vaccinatie als psychogene reactie op een injectie met een naald. Zorg voor procedures om letsel als gevolg van een val te voorkomen en om syncope reacties te behandelen.

Reconstitutie en instructies voor het bereiden van de verpakkingsgrootte van een enkele dosis

Dengvaxia moet worden gereconstitueerd voorafgaand aan toediening.

Reconstitutie van Dengvaxia vindt plaats door al het oplosmiddel (0,4%-natriumchlorideoplossing) dat wordt geleverd in de voorgevulde spuit met blauw etiket over te brengen naar de flacon met gevriesdroogd poeder met een geelgroene flip-offdop.

- Plaats een steriele naald op de voorgevulde spuit voor het overbrengen van het oplosmiddel. De naald moet stevig op de spuit worden bevestigd door deze een kwartslag te draaien.
- Spuit de gehele inhoud van de voorgevulde spuit in de flacon met poeder.
- Draai dit rustig rond tot het poeder geheel is opgelost.

Doe een visuele inspectie van de suspensie voorafgaand aan het toedienen. Na reconstitutie ziet Dengvaxia eruit als een heldere, kleurloze vloeistof met mogelijke aanwezigheid van witte tot transparante deeltjes (van endogene aard).

Na het volledig oplossen van het poeder wordt een dosis van 0,5 ml in dezelfde spuit opgezogen. Voorafgaand aan de injectie moet er een nieuwe steriele naald op de spuit worden geplaatst.

Vermijd contact met desinfecterende middelen aangezien deze het virus in het vaccin kunnen inactiveren.

Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel moet Dengvaxia onmiddellijk worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Dengvaxia, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, in verpakkingen met meerdere doses

dengue tetravalent vaccin (levend verzwakt)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind wordt gevaccineerd want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, of apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dengvaxia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dengvaxia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dengvaxia is een vaccin. Het wordt gebruikt om u of uw kind te helpen beschermen tegen ‘dengueziekte’ (knokkelkoorts), dat wordt veroorzaakt door serotypes 1, 2, 3, en 4 van het denguevirus. Het bevat versies van deze 4 varianten van het virus in een afgezwakte vorm, zodat deze de ziekte niet kunnen veroorzaken.

Dengvaxia wordt gegeven aan volwassenen, jongeren en kinderen (van 6 tot 45 jaar) die eerder een infectie met denguevirus hebben gehad, bevestigd door een test (zie rubriek 2 en 3).

Dengvaxia dient te worden gebruikt in overeenstemming met de lokale officiële aanbevelingen.

Hoe het vaccin werkt

Dengvaxia stimuleert de natuurlijke afweer van het lichaam (het immuunsysteem) om antistoffen te produceren die helpen beschermen tegen de virussen die dengueziekte veroorzaken, als het lichaam in de toekomst aan die virussen wordt blootgesteld.

Wat is dengue en dengueziekte?

Dengue is een virale infectie die wordt verspreid door de beet van een besmette *Aedes*-mug. Het virus kan zich van een geïnfecteerde persoon via muggenbeten naar andere mensen verspreiden, ongeveer 4 tot 5 dagen (maximaal 12 dagen) nadat de eerste symptomen zich voordoen. Dengue wordt niet direct van persoon op persoon doorgegeven.

Dengueziekte leidt tot symptomen waaronder koorts, hoofdpijn, pijn achter de ogen, spier- en gewrichtspijn, misselijkheid, overgeven (braken), gezwollen klieren of huiduitslag. Gewoonlijk duren de symptomen 2 tot 7 dagen. U kunt ook dengue hebben maar geen symptomen vertonen (dat noemen we ‘asymptotisch’).

Soms kan dengue zo ernstig zijn dat men in het ziekenhuis moet worden opgenomen en in zeldzame gevallen kan men eraan overlijden. Bij ernstige dengue kunt u hoge koorts hebben en een van de volgende symptomen: ernstige (buik)pijn, aanhoudend braken, snelle ademhaling, ernstige bloedingen, bloedingen in de maag, bloedend tandvlees, een moe gevoel, een rusteloos gevoel, coma, plotselinge aanvallen en orgaanfalen.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Om er zeker van te zijn dat Dengvaxia geschikt is voor u of uw kind, is het belangrijk dat u het aan de arts, apotheker of verpleegkundige vertelt als een van de volgende punten op u of uw kind van toepassing is. Is er iets wat u niet begrijpt, vraag dan de arts, apotheker of verpleegkundige om het u uit te leggen.

Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken?

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U of uw kind heeft eerder een allergische reactie gehad na gebruik van Dengvaxia. Teken van een allergische reactie kunnen zijn een jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van gezicht of tong.
- U of uw kind heeft een zwak immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam). Dit kan het gevolg zijn van een genetisch defect, een HIV-infectie of omdat u een geneesmiddel gebruikt dat invloed heeft op het immuunsysteem (zoals een hoge dosis bijnierschors hormonen (corticosteroiden) of chemotherapie). In het laatste geval zal uw arts geen Dengvaxia toedienen tot 4 weken na het einde van die behandeling.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Gevaccineerd worden zonder eerder geïnfecteerd geweest te zijn met het denguevirus, leidt mogelijk tot een grotere kans op een meer ernstige dengueziekte. Dit kan mogelijk leiden tot ziekenhuisopname, als u of uw kind later wordt gebeten door een met dengue besmette mug.

Voor toediening van dit vaccin zal uw arts, apotheker of verpleegkundige controleren of u of uw kind ooit eerder met het denguevirus geïnfecteerd bent/is geweest en u laten weten of er een test moet worden uitgevoerd.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als één van de volgende zaken van toepassing is op u of uw kind:

- U of uw kind heeft een lichte tot hoge koorts of acute ziekte. Dit vaccin wordt pas toegediend als u of uw kind weer beter bent/is.
- U of uw kind heeft ooit gezondheidsproblemen gehad na toediening van een vaccin. Uw arts zal de voordelen en risico's van de vaccinatie zorgvuldig tegen elkaar afwegen.
- U bent of uw kind is ooit flauwgevallen voor of na een injectie. Flauwvallen, en soms vallen, kan voorkomen (vooral bij jonge mensen) na, of zelfs voor, een injectie waarbij een naald wordt gebruikt.

Reizigers

Vaccinatie wordt niet aanbevolen als u nooit heeft gewoond in een gebied waar dengue-infecties regelmatig voorkomen en als u van plan bent om slechts af en toe te reizen naar een gebied waar dengue-infecties regelmatig voorkomen.

Belangrijke informatie over de bescherming die het vaccin biedt

Zoals bij alle vaccins kan het gebeuren dat niet iedereen die met Dengvaxia wordt gevaccineerd, beschermd is. Zelfs na vaccinatie moet u zorgen voor bescherming tegen muggenbeten.

Na vaccinatie moet u contact opnemen met een arts als u of uw kind menen een dengue-infectie te hebben opgelopen en als zich een van de volgende symptomen voordoet: hoge koorts, ernstige abdominale pijn, aanhoudend braken, snelle ademhaling, bloedend tandvlees, moeheid, rusteloosheid en bloed in het braaksel.

Extra beschermende maatregelen

Neem maatregelen om muggenbeten te voorkomen. Dit betreft onder andere insectenwerende middelen, beschermende kleding, en het gebruik van klamboes of muggennetten.

Jongere kinderen

Geef dit vaccin niet aan kinderen jonger dan 6 jaar, want de veiligheid en werkzaamheid van Dengvaxia zijn niet aangetoond.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?

Gebruikt u of uw kind naast Dengvaxia nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is met name van belang uw arts of apotheker in te lichten als u of uw kind een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen die van invloed zijn op de natuurlijke afweer van het lichaam (het immuunsysteem) zoals hoge doses corticosteroïden of chemotherapie. In dat geval zal de arts dit vaccin niet toedienen tot 4 weken na het einde van die behandeling. Dit is omdat dit vaccin mogelijk minder goed zal werken.
- geneesmiddelen die we ‘immunoglobulinen’ noemen of bloedproducten waar immunoglobulinen in zitten, zoals bloed of plasma. In dat geval zal de arts dit vaccin niet toedienen tot 6 weken, en bij voorkeur 3 maanden, na het einde van die behandeling. Dit is omdat dit vaccin mogelijk minder goed zal werken.

Dengvaxia mag op hetzelfde moment gegeven worden als een vaccin voor difterie, tetanus, kinkhoest of recombinant vaccin voor humaan papillomavirus. Als er tegelijkertijd meerdere vaccins worden geïnjecteerd, moeten ze op afzonderlijke injectieplaatsen gegeven worden.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik van dit vaccin niet als u/uw dochter zwanger bent/is of borstvoeding geeft.

- Als u/uw dochter kinderen kunnen krijgen, moet u /uw dochter een doeltreffend voorbehoedsmiddel gebruiken om een zwangerschap te voorkomen, ten minste één maand na iedere dosis Dengvaxia.
- Denkt u of uw dochter zwanger te zijn, wilt u/uw dochter zwanger worden of geeft u/uw dochter borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dengvaxia heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Dengvaxia bevat fenylalanine, natrium en sorbitol

Dengvaxia bevat 8 microgram fenylalanine per 0,5 ml dosis. Fenylalanine kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Dengvaxia bevat minder dan 1mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml dosis, d.w.z. in wezen “natriumvrij”.

Dengvaxia bevat 1,76 milligram sorbitol per 0,5 ml dosis.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een eerdere dengue-infectie moet worden bevestigd door een test, ofwel gedocumenteerd in de medische voorgeschiedenis, ofwel uitgevoerd voorafgaand aan de vaccinatie.

Dit vaccin wordt door uw arts of verpleegkundige toegediend via een injectie onder de huid (subcutane injectie) van de bovenarm. Het mag niet in een bloedvat worden geïnjecteerd.

U of uw kind krijgen 3 injecties van 0,5 ml - iedere 6 maanden een injectie.

- De eerste injectie wordt toegediend op de gekozen of geplande datum.
- De tweede injectie is 6 maanden na de eerste injectie.
- De derde injectie is 6 maanden na de tweede injectie.

Dit vaccin moet worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

Aan het einde van de bijsluiter staan instructies voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over het voorbereiden van het vaccin.

Bent u of uw kind vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u of uw kind een geplande injectie heeft gemist, kan de arts besluiten de gemiste injectie alsnog toe te dienen. Het is belangrijk dat u of uw kind de instructies opvolgt van de arts, apotheker of verpleegkundige betreffende de volgende injectie.
- Als u de volgende afspraak vergeet of u kunt niet komen, vraag dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige wat u moet doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige allergische (anafylactische) reacties

Als een van de volgende symptomen optreden wanneer u de locatie heeft verlaten waar u of uw kind een injectie heeft gekregen, **neem dan onmiddellijk contact op met een arts:**

- moeilijk ademen
- een blauwe tong of lippen
- huiduitslag
- zwelling van gezicht of keel
- duizeligheid of flauwvallen als gevolg van lage bloeddruk
- een plotseling en ernstig gevoel van ziekte of ongemak met een val in bloeddruk die leidt tot duizeligheid en bewustzijnsverlies, snelle hartslag die samenhangt met moeilijk ademen.

Deze klachten en verschijnselen (anafylactische reacties) ontwikkelen zich gewoonlijk snel nadat de injectie is gegeven en terwijl u of uw kind nog in het ziekenhuis of de artsenpraktijk aanwezig bent/is. In zeer zeldzame gevallen kunnen ze ook optreden na het krijgen van een vaccin (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers).

Andere ernstige reacties

Sommige mensen die voor hun vaccinatie niet eerder met dengue zijn geïnfecteerd, hebben mogelijk een grotere kans op een meer ernstige dengueziekte, waarbij een ziekenhuisopname is vereist, als zij later worden gebeten door een met dengue besmette mug. Dit verhoogde risico kan met name beginnen vanaf het derde jaar na de eerste injectie.

Andere bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kwamen voor tijdens onderzoeken bij kinderen, jongeren en volwassenen. De meeste bijwerkingen traden op binnen 3 dagen na de injectie met Dengvaxia.

Zeer vaak: (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- spierpijn (myalgie)
- algemeen gevoel van onwelbevinden (malaise)
- zwakte (asthenie)
- reacties op de injectieplaats: pijn en roodheid (erytheem)
- koorts.

Vaak: (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats: blauwe plek (hematoom), zwelling, en jeuk (pruritus).

Soms: (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- infecties van de neus of keel (bovenste luchtwegen)
- pijn of zwelling van de neus of keel (nasofaryngitis)
- zich duizelig voelen
- zere keel (orofaryngeale pijn)
- hoesten
- zich misselijk voelen (nausea)
- braken
- uitslag (huidruptie)
- nekpijn
- koude rillingen
- verharding van de huid op de plek van de injectie (verharding op de injectieplaats).
- bloeding op de injectieplaats.

Zeer zelden: (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- allergische reacties.

Extra bijwerkingen die bij volwassenen kunnen voorkomen:

Soms: (kan optreden bij 1 op de 100 mensen)

- gezwollen klieren (lymfadenopathie)
- droge mond
- gewrichtspijn (artralgie)
- warmte op de injectieplaats
- vermoeidheid.

Bijkomende bijwerkingen die bij kinderen en jongeren (van 6 tot en met 17 jaar) kunnen voorkomen:

Zelden: (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- loopneus (rhinorroe)
- jeukende huiduitslag (urticaria).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar het vaccin in de buitenverpakking, ter bescherming tegen licht.

Na het mengen (reconstitutie) met het bijgeleverde oplosmiddel moet het product binnen 6 uur worden gebruikt mits het is bewaard tussen 2 °C en 8 °C (d.w.z. in een koelkast) en worden beschermd tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml) 4,5 - 6,0 log 10 CCID₅₀* van ieder serotype van het chimerisch gele koorts denguevirus** (1, 2, 3 en 4) (levend, verzwakt).
*CCID₅₀: 50% Celcultuur infectieuze dosis.
**Geproduceerd in vero-cellen met behulp van DNA-recombinatietechniek. Dit product bevat genetisch gemodificeerde organismen (GMO's).
- De andere stoffen in dit middel zijn: essentiële aminozuren waaronder fenylalanine, niet-essentiële aminozuren, arginine hydrochloride, sucrose, trehalose-dihydraat, sorbitol (E420), trometamol, ureum, natriumchloride, water voor injecties en zoutzuur en natriumhydroxide voor pH-aanpassing.

Hoe ziet Dengvaxia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dengvaxia is een poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie. Dengvaxia wordt geleverd als een poeder in een flacon met 5 doses en een oplosmiddel in een flacon met 5 doses (2,5 ml). Het poeder en het oplosmiddel moeten voor gebruik worden gemengd.

Dengvaxia is verkrijgbaar in verpakkingen van 5 stuks (de flacons met vaccin en met oplosmiddel zitten in dezelfde doos).

Het poeder is een wit, homogeen, gevriesdroogd poeder met mogelijke klontvorming onderin (een ringvormige klont is mogelijk).

Het oplosmiddel (0,9%-natriumchlorideoplossing) is een heldere, kleurloze oplossing.

Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel ziet Dengvaxia eruit als een heldere, kleurloze vloeistof met mogelijke aanwezigheid van witte tot transparante deeltjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

Fabrikant:
SANOFI PASTEUR
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
Frankrijk

of

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 België 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 Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:
<http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Net als bij alle injecteerbare vaccins dient er altijd gepaste medische behandeling en toezicht beschikbaar te zijn in het geval van een zeldzame anafylactische reactie na toediening van Dengvaxia.
- Dengvaxia mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd in dezelfde spuit.
- Dengvaxia mag in geen geval via intravasculaire injectie toegediend worden.
- Immunisatie dient te geschieden via subcutane (SC) injectie, bij voorkeur in de bovenarm nabij de musculus deltoideus (deltaspier).
- Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, een vaccinatie als psychogene reactie op een injectie met een naald. Zorg voor procedures om letsel als gevolg van een val te voorkomen en om syncope reacties te behandelen.

•

Reconstitutie en instructies voor het bereiden van de verpakkingsgrootte van meerdere doses

Dengvaxia moet worden gereconstitueerd voorafgaand aan toediening.

Reconstitutie van Dengvaxia vindt plaats door met een steriele spuit en naald alle oplosmiddel (0,9%-natriumchlorideoplossing) vanuit de flacon met 5 doses met een donkergrijze flip-offdop over te brengen naar de flacon met 5 doses gevriesdroogd poeder met een medium bruine flip-offdop.

1. Gebruik een steriele spuit en naald voor het overbrengen van het oplosmiddel.
2. Breng de gehele inhoud van de flacon oplosmiddel (met donkergrijze dop) over in de flacon met poeder (met medium bruine dop).
3. Draai dit rustig rond tot het poeder is opgelost.

Doe een visuele controle van de suspensie voorafgaand aan het toedienen. Na reconstitutie ziet Dengvaxia eruit als een heldere, kleurloze vloeistof met mogelijke aanwezigheid van witte tot transparante deeltjes (van endogene aard).

Na het volledig oplossen van het poeder wordt een dosis van 0,5 ml in een steriele spuit opgezogen. Gebruik voor het opzuigen van elk van de 5 doses een nieuwe steriele spuit en naald. De aanbevolen naadgrootte voor gebruik is 23G of 25G.

Vóór iedere injectie de gereconstitueerde suspensie nogmaals rustig laten ronddraaien.

Vermijd contact met desinfecterende middelen aangezien deze het virus in het vaccin kunnen inactiveren.

Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel moet Dengvaxia binnen 6 uur worden gebruikt.

Bewaar deels gebruikte flacons met meerdere doses tussen de 2 °C en 8 °C (d.w.z. in een koelkast) en bescherm ze tegen licht.

Als er een resthoeveelheid vaccin overblijft, dit aan het einde van de immunisatiesessie afvoeren of binnen 6 uur na reconstitutie, afhankelijk van welke het eerste komt.

Een deels gebruikt flacon met meerdere doses direct afvoeren indien:

- men niet continu heeft gelet op steriel gebruik van de oplossing.

- geen nieuwe spuit en naald werden gebruikt voor reconstitutie of voor het opzuigen van voorgaande doses.
- er een vermoeden is van besmetting betreffende de deels gebruikte flacon.
- er zichtbaar bewijs is van besmetting, zoals een verandering in het uiterlijk van de oplossing.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.