

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dengvaxia, prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi v předplněné injekční stříkačce
tetraivalentní vakcína proti horečce dengue (živá, atenuovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml) po rekonstituci obsahuje:

Virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 1 vivum attenuatum*	4,5 – 6,0 log ₁₀
CCID ₅₀ /dávku**	
Virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 2 vivum attenuatum*	4,5 – 6,0 log ₁₀
CCID ₅₀ /dávku**	
Virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 3 vivum attenuatum*	4,5 – 6,0 log ₁₀
CCID ₅₀ /dávku**	
Virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 4 vivum attenuatum*	4,5 – 6,0 log ₁₀
CCID ₅₀ /dávku**	

* Připraveno na Vero buňkách rekombinantní DNA technologií. Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organizmy (GMO).

**CCID₅₀: 50% infekční dávka tkáňové kultury (Cell Culture Infectious Dose).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 41 mikrogramů fenylalaninu a 9,38 miligramů sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Bílý, homogenní, lyofilizovaný prášek s možným ulpíváním na dně (možný je i koláč prstencového tvaru).

Rozpouštědlo je čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dengvaxia je indikován k prevenci onemocnění horečky dengue způsobeného virovými sérotypy 1, 2, 3 a 4 u osob od 6 do 45 let věku s testem potvrzenou předchozí infekcí virem dengue (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Použití přípravku Dengvaxia má být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Děti a dospělí od 6 do 45 let věku

Schéma očkování se skládá z 3 injekcí po jedné rekonstituované dávce (0,5 ml), podaných v 6měsíčních intervalech.

Posilovací dávka

Přidaná hodnota a vhodné načasování posilovací(ch) dávky(dávek) nebyly stanoveny. Aktuální dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1.

Pediatrická populace mladší 6 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Dengvaxia u dětí mladších 6 let nebyla stanovena.

Přípravek Dengvaxia se nemá používat u dětí mladších než 6 let věku (viz body 4.4 a 4.8).

Způsob podání

Imunizace má být prováděna subkutánní injekcí, nejlépe do horní části paže v deltoidní oblasti.

Nepodávejte intravaskulární injekci.

Návod k rekonstituci přípravku Dengvaxia před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo po předchozím podání přípravku Dengvaxia nebo vakcíny obsahující stejné složky.

Osoby s vrozenou nebo získanou buněčnou imunodeficiencí, včetně imunosupresivní léčby, jako je chemoterapie nebo podávání vysokých dávek systémových kortikosteroidů (např. 20 mg nebo 2 mg/kg prednisonu po dobu 2 týdnů nebo déle) během 4 týdnů před očkováním.

Osoby se symptomatickou infekcí HIV nebo s asymptomatickou infekcí HIV, když je doprovázena prokazatelným poškozením funkce imunitního systému.

Těhotné ženy (viz bod 4.6).

Kojící ženy (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Za účelem zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků je třeba jasně zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku.

Hypersenzitivita

Pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny musí být vždy pohotově k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Latex

Víčka předplněných stříkaček obsahují derivát latexu, který může u jedinců citlivých na latex vyvolat alergické reakce.

Interkurentní onemocnění

Podávání přípravku Dengvaxia musí být odloženo u osob trpících středně těžkým nebo těžkým febrilním nebo akutním onemocněním.

Synkopa

Synkopa se může objevit po očkování nebo i před očkováním jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je třeba přijmout opatření, aby se předešlo poranění při pádu a aby byl stav synkopy zvládnut.

Předvakační screening na předchozí infekci virem dengue

Osoby, které nebyly dosud infikovány virem dengue nemají být očkovány s ohledem na zvýšené riziko nutnosti hospitalizace kvůli horečce dengue a na klinicky závažné onemocnění horečkou dengue pozorované v dlouhodobém sledování v pivotních klinických studiích u vakcinovaných jedinců bez prodělané předchozí infekce (viz bod 4.8).

Při absenci dokumentované předchozí infekce virem dengue musí být předchozí infekce potvrzena testem před vakcinací. Aby se zabránilo očkování při falešné pozitivitě, mají být použity pouze testovací metody s odpovídající výpovědní hodnotou ve smyslu specifity a zkřížené reaktivity založené na lokální epidemiologii onemocnění, v souladu s oficiálními doporučeními.

V neendemických oblastech nebo v prostředích s nízkým přenosem má být použití vakcíny omezeno na jedince, u nichž je vysoká pravděpodobnost, že budou v budoucnosti vystaveni dengue.

Čím je zastoupení jedinců se skutečnou séropozitivitou nižší, tím vyšší je riziko falešné séropozitivity jakéhokoli testu použitého ke stanovení sérostatusu. Předvakační testování a vakcinace mají být vyhrazeny osobám s vysokou pravděpodobností předchozí infekce dengue (např. jedincům, kteří v minulosti žili v endemických oblastech nebo tam opakovaně pobývali). Cílem je minimalizovat riziko falešně pozitivního testu.

Zvláštní populace

Ženy v plodném věku

Ženy v plodném věku musí používat účinnou antikoncepci nejméně po dobu jednoho měsíce po každé dávce (viz bod 4.6).

Cestovatelé

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje na podporu vakcinace jedinců žijících v neendemických oblastech s nízkou pravděpodobností předchozí infekce virem dengue a jen příležitostně cestujících do endemických oblastí. Proto není vakcinace těchto osob doporučována.

Ochrana

Protektivní imunitní odpovědi nemusí být přípravkem Dengvaxia dosaženo u všech očkovaných. Po očkování se doporučuje pokračovat v osobní ochraně proti komářímu bodnutí.

Přípravek Dengvaxia obsahuje fenylalanin a sodík.

Přípravek Dengvaxia obsahuje 41 mikrogramů fenylalaninu v jedné 0,5 ml dávce. Fenylalanin může být škodlivý u lidí s fenylketonurií, což je vzácná genetická porucha, při které se v tkáních hromadí fenylalanin, protože ho tělo nemůže správně odstranit.

Přípravek Dengvaxia obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné 0,5 ml dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce vakcína-léčivý přípravek

U pacientů léčených imunoglobuliny nebo krevními produkty obsahujícími imunoglobuliny, jako je krev nebo plazma, se doporučuje počkat s podáním přípravku Dengvaxia alespoň 6 týdnů, nejlépe však 3 měsíce od ukončení léčby, aby se předešlo neutralizaci atenuovaných virů obsažených ve vakcíně.

Přípravek Dengvaxia se nemá podávat osobám podstupujícím imunosupresivní léčbu, jako je chemoterapie nebo vysoké dávky systémových kortikosteroidů, během 4 týdnů před očkováním (viz bod 4.3).

Interakce vakcína-vakcína

Vakcína Dengvaxia byla hodnocena v jedné klinické studii při současném podání s vakcínou Tdap (tetanový toxoid, redukovaný difterický toxoid a acelulární vakcína proti pertusi, adsorbovaná) (629 subjektů ve věku 9 až 60 let séropozitivních na virus dengue na počátku studie). Na základě měření v době 28 dnů po podání posilovací dávky vakcíny Tdap subjektům séropozitivním na virus dengue byla prokázána non-inferiorita humorální imunitní odpovědi na všechny antigeny vakcíny Tdap navozené posilovací dávkou vakcíny Tdap podanou současně s první dávkou vakcíny Dengvaxia ve srovnání se sekvenčním podáním. U subjektů séropozitivních na virus dengue vyvolala první dávka vakcíny Dengvaxia podobnou imunitní odpověď (z hlediska geometrických průměrů titrů [GMT] a míry séropozitivity) proti všem 4 sérotypům horečky dengue ve skupinách se souběžným i sekvenčním podáním.

Vakcína Dengvaxia byla hodnocena ve dvou klinických studiích s bivalentní a kvadrivalentní vakcínou proti HPV (vakcína proti lidskému papilomaviru, rekombinantní) (305 subjektů ve věku 9 až 14 let séropozitivních na virus dengue na počátku studie a 197 subjektů ve věku 9 až 13 let séropozitivních na virus dengue na počátku studie). Non-inferioritu humorální imunitní odpovědi na bivalentní a kvadrivalentní vakcínu proti HPV / vakcínu Dengvaxia v době 28 dnů po poslední injekci nebylo možné posoudit, protože počet hodnotitelných subjektů byl omezený. Analýzy imunogenity ve skupině se souběžným podáním a ve skupině se sekvenčním podáním byly pouze popisné.

Bivalentní vakcína proti HPV vykazovala podobné GMT ve skupinách se souběžným i sekvenčním podáním a poměry GMT mezi skupinami (souběžné/sekvenční podání) se blížily hodnotě 1 pro HPV-16 i HPV-18. Poměry GMT mezi skupinami (souběžné/sekvenční podání) se blížily hodnotě 1 pro všechny 4 sérotypy horečky dengue.

U kvadrivalentní vakcíny proti HPV se poměry GMT mezi skupinami (souběžné/sekvenční podání) blížily hodnotě 1 pro HPV-6 resp. hodnotě 0,80 pro HPV-11, HPV-16 a HPV-18. Poměry GMT mezi skupinami (souběžné/sekvenční podání) se blížily hodnotě 1 pro sérotypy 1 a 4 resp. hodnotě 0,80 pro sérotypy 2 a 3.

Klinický význam těchto pozorování je nejasný.

V žádné z těchto studií nebyla prokázána zvýšená míra reaktogenity nebo změna bezpečnostního profilu vakcín, pokud byly vakcíny Tdap nebo HPV podány současně s vakcínou Dengvaxia.

Pokud má být vakcína Dengvaxia podána současně s jinou injekční vakcínou, mají být jednotlivé vakcíny vždy aplikovány do různých míst.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Stejně jako u jiných živých, atenuovaných vakcín musí ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci během alespoň jednoho měsíce po každé dávce.

Těhotenství

Studie na zvířatech neprokázaly žádný přímý či nepřímý škodlivý účinek s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

O použití přípravku Dengvaxia u těhotných žen existuje omezené množství údajů. Tyto údaje nestačí k závěru o absenci potenciálních účinků přípravku Dengvaxia na těhotenství, embryo-fetální vývoj, porod a postnatální vývoj.

Přípravek Dengvaxia je živá, atenuovaná vakcína, proto je kontraindikována během těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Studie na zvířatech neprokázaly žádný přímý či nepřímý škodlivý účinek s ohledem na kojení.

Existují velmi omezené zkušenosti s vylučováním viru dengue do mateřského mléka.

Vzhledem k tomu, že přípravek Dengvaxia je živá, atenuovaná vakcína a že též z postmarketingových údajů existují velmi omezené zkušenosti s použitím přípravku Dengvaxia u kojících žen, je vakcína během kojení kontraindikovaná (viz bod 4.3).

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie týkající se fertility.

Studie na zvířatech neprokázaly žádné škodlivé účinky na fertilitu u samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Dengvaxia má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými reakcemi byly bolesti hlavy (51 %), bolest v místě injekce (49 %), malátnost (41 %), myalgie (41 %), astenie (32 %) a horečka (14 %).

Nežádoucí účinky se vyskytly během 3 dnů po očkování s výjimkou horečky, která se objevila během 14 dnů po injekci. Nežádoucí účinky byly krátkého trvání (0-3 dny).

Systémové nežádoucí účinky byly po druhé a třetí injekci přípravku Dengvaxia méně časté ve srovnání s první injekcí.

Celkově byly pozorovány stejné nežádoucí účinky, avšak v nižších frekvencích, u horečky dengue séropozitivních subjektů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četností do následujících kategorií:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$

Velmi vzácné: $< 1/10\,000$

Bezpečnostní profil uvedený v **Tabulce 1** je založen na souhrnné analýze z vybraných klinických studií a komerčního použití.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky z klinických studií a postmarketingového sledování

Třída orgánového systému Pozorované nežádoucí účinky	Děti a dospívající 6 - 17 let	Dospělí 18 - 45 let
	Frekvence	Frekvence
Infekce a infestace		
<u>Infekce horních cest dýchacích</u>	Méně časté	
<u>Nazofaryngitida</u>	Vzácné	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému		
<u>Lymfadenopatie</u>	Nepozorováno ⁺	Méně časté
Poruchy imunitního systému		

Třída orgánového systému Pozorované nežádoucí účinky	Děti a dospívající 6 - 17 let	Dospělí 18 - 45 let
	Frekvence	Frekvence
<u>Alergické reakce včetně anafylaktických reakcí*</u>	Velmi vzácné	
Poruchy nervového systému		
<u>Bolest hlavy</u>	Velmi časté	
<u>Závrať</u>	Vzácné	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
<u>Kašel</u>	Vzácné	Méně časté
<u>Orofaryngeální bolest</u>	Vzácné	Méně časté
<u>Rinorea</u>	Vzácné	<u>Nepozorováno</u> ⁺
Gastrointestinální poruchy		
<u>Zvracení</u>	Méně časté	
<u>Nauzea</u>	Vzácné	Méně časté
<u>Sucho v ústech</u>	<u>Nepozorováno</u> ⁺	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
<u>Vyrážka</u>	Vzácné	Méně časté
<u>Kopřivka</u>	Vzácné	<u>Nepozorováno</u> ⁺
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
<u>Myalgie</u>	Velmi časté	
<u>Bolest krku</u>	Vzácné	Méně časté
<u>Artralgie</u>	<u>Nepozorováno</u> ⁺	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
<u>Malátnost</u>	Velmi časté	
<u>Astenie</u>	Velmi časté	
<u>Horečka</u>	Velmi časté	Časté
<u>Zimnice</u>	Vzácné	Méně časté
<u>Únava</u>	<u>Nepozorováno</u> ⁺	Méně časté
<u>Bolest v místě injekce</u>	Velmi časté	
<u>Erytém v místě injekce</u>	Velmi časté	Časté
<u>Otok v místě injekce</u>	Časté	
<u>Pruritus v místě injekce</u>	Méně časté	Časté
<u>Indurace v místě injekce</u>	Méně časté	
<u>Krvácení v místě injekce</u>	Méně časté	Vzácné
<u>Hematom v místě injekce</u>	Méně časté	Časté
<u>Teplo v místě injekce</u>	<u>Nepozorováno</u> ⁺	Méně časté

* Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení.

⁺ V této populaci nebylo pozorováno.

Dlouhodobé bezpečnostní údaje o následném sledování v případě hospitalizace a/nebo klinicky závažné horečky dengue

V průzkumné analýze dlouhodobého sledování od první injekce bylo ve třech studiích účinnosti pozorováno zvýšené riziko hospitalizace kvůli horečce dengue včetně klinicky závažné horečky dengue (převážně hemoragické horečky dengue stupně 1 a 2 [WHO 1997]) u očkovaných bez předchozí infekce virem dengue. Údaje získané v pivotních klinických studiích ukazují, že v období 6 let se u subjektů ve věku 6 až 16 let bez předchozí infekce dengue zvýšilo riziko závažné dengue u očkovaných přípravkem Dengvaxia ve srovnání s neočkovanými subjekty ve stejné věkové skupině. Odhady z dlouhodobé analýzy naznačují, že nástup zvýšeného rizika byl hlavně v průběhu třetího roku po první injekci.

Toto zvýšené riziko nebylo pozorováno u osob, které byly předtím infikovány virem dengue (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Pediatrické údaje u subjektů ve věku 6 až 17 let

V pediatrické populaci byly pozorovány horečka a erytém v místě injekce s vyšší frekvencí (velmi časté) než u dospělých (časté).

Kopřivka (vzácné) byla hlášena pouze u osob ve věku 6 až 17 let.

Pediatrické údaje u subjektů mladších 6 let věku, mimo věkovou indikaci

Podskupina reaktogenity u subjektů mladších 6 let věku zahrnuje 2 192 subjektů následovně: 1287 subjektů mladších 2 let věku a 905 subjektů mezi 2 a 5 lety věku.

U subjektů od 2 do 5 let věku ve srovnání se subjekty staršími než 6 let věku bylo častěji hlášeno zduření v místě injekce (frekvence: velmi časté) a byly hlášeny další nežádoucí účinky (frekvence: méně časté): makulo-papulózní vyrážka a snížená chuť k jídlu.

Dlouhodobé bezpečnostní údaje u subjektů od 2 do 5 let věku, bez předchozí infekce dengue, vykazovaly zvýšené riziko onemocnění dengue vyžadujícího hospitalizaci včetně klinicky závažné horečky dengue u očkovaných subjektů ve srovnání s neočkovanými subjekty (viz bod 4.4).

U subjektů do 2 let věku po kterékoliv injekci přípravku Dengvaxia byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky horečka, podrážděnost, ztráta chuti k jídlu, abnormální pláč a citlivost v místě injekce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny, virové vakcíny, ATC kód: J07BX04

Mechanismus účinku

Přípravek Dengvaxia obsahuje živé, atenuované viry. Po podání se viry lokálně replikují a vyvolávají tvorbu neutralizačních protilátek a buněčně zprostředkovanou imunitní odpověď proti 4 sérotypům viru dengue .

Klinická účinnost

Klinická účinnost přípravku Dengvaxia byla hodnocena ve 3 studiích: jedna podpůrná studie účinnosti fáze IIb (CYD23) v Thajsku a 2 pivotní rozsáhlé studie účinnosti fáze III, CYD14 v Asii (Indonésie, Malajsie, Filipíny, Thajsko, Vietnam) a CYD15 v Latinské Americe (Brazílie, Kolumbie, Honduras, Mexiko, Portoriko).

Ve studii fáze IIb bylo randomizováno celkem 4002 subjektů ve věku od 4 do 11 let, kteří dostávali buď přípravek Dengvaxia nebo kontrolu, bez ohledu na předchozí dengue infekci. Z nich bylo 3285 ve věku od 6 do 11 let (2184 ve skupině, která dostávala vakcínu, a 1101 v kontrolní skupině).

Ve dvou pivotních studiích III fáze (CYD14 a CYD15) bylo celkem randomizováno 31 000 subjektů ve věku od 2 do 16 let, kteří dostávali přípravek Dengvaxia nebo placebo, bez ohledu na předchozí dengue infekci. Z nich bylo 19107 subjektů, kteří dostávali přípravek Dengvaxia (5193 subjektů v CYD14 a 13 914 v CYD15) a 9538 subjektů, kteří dostávali placebo (2598 v CYD14 a 6940 v CYD15) ve věku 6 až 16 let.

Na počátku studií CYD14 a CYD15 se séroprevalence dengue u celkové populace v místech studie pohybovala v rozmezí 52,8 % - 81,1 % v CYD14 (Asie-Tichomoří) a 55,7 % - 92,7 % v CYD15 (Latinská Amerika).

Účinnost byla hodnocena během aktivní fáze v trvání 25 měsíců, přičemž sledování bylo navrženo tak, aby maximalizovalo detekci všech symptomatických virologicky potvrzených případů horečky dengue (VCD) bez ohledu na jejich závažnost. Aktivní detekce symptomatických případů dengue začala v den první injekce a trvala do uplynutí 13 měsíců po třetí injekci.

Primárním cílem studie byl výskyt symptomatických VCD případů během 12měsíčního období od 28 dnů po třetí injekci u očkovaných ve srovnání s kontrolní skupinou.

Průzkumné analýzy účinnosti vakcíny podle výchozího dengue sérostatusu měřeného plak-redukčním neutralizačním testem (PRNT50) na začátku léčby (před první injekcí) byly provedeny v podskupině imunogenity u 2000 subjektů v každé studii CYD14 a v CYD15 a u 300 subjektů v CYD23. Z 2580 subjektů ve věku od 6 do 16 let v této podskupině (přibližně 80 %), kteří byli před očkováním dengue séropozitivní, byla podána vakcína 1729 subjektům (656 subjektů v CYD14 a 1073 v CYD15) a 851 subjektům bylo podáno placebo (339 v CYD14 a 512 v CYD15) (viz též pododdíl Imunogenita).

Údaje o klinické účinnosti u subjektů ve věku 6 až 16 let v endemických oblastech s jakýmkoli výchozím sérostatusem

Výsledky účinnosti vakcíny (VE-Vaccine Efficacy) podle primárního cílového parametru (symptomatické případy VCD, které se vyskytly během 25měsíčního období od první dávky) u subjektů ve věku 6 až 16 let (jakýkoli výchozí sérostatus) jsou uvedeny v **Tabulce 2** pro studie CYD14, CYD15 a CYD23.

Tabulka 2: VE proti symptomatickým případům VCD, způsobeným některým ze 4 sérotypů, po dobu 25 měsíců od první dávky u subjektů ve věku 6 až 16 let (s jakýmkoli výchozím sérostatusem).

	CYD14		CYD15		CYD23		Sdružené CYD14+CYD15		Sdružené * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Skupina s vakcí- nou	Kontrol- ní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina
Případy/ osoboroky	166/103 52	220/503 9	227/2688 3	385/1320 4	62/4336	46/218 4	393/37235	605/1824 3	455/41571	651/2042 7
VE % (95% CI)	63,3 (54,9; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

n: počet subjektů ve studii

Případy: počet subjektů s alespoň jednou symptomatickou, virologicky potvrzenou epizodou horečky dengue v uvažovaném období.

Osoboroky: součet doby rizika (v letech) u subjektů během sledovaného období.

CI: interval spolehlivosti.

*Sdružené výsledky studií CYD14, 15 a 23 je třeba interpretovat opatrně kvůli rozdílům v potvrzujícím testu horečky dengue a definici akutního febrilního onemocnění mezi studiemi CYD14/15 a CYD23.

U subjektů ve věku 6 až 16 let byla ve všech třech studiích, CYD14, CYD15 a CYD23, potvrzena účinnost přípravku Dengvaxia proti symptomatickým, virologicky potvrzeným (VCD) případům dengue způsobeným některým ze 4 sérotypů (viz **Tabulka 2**).

Údaje o klinické účinnosti u subjektů ve věku 6 až 16 let v endemických oblastech, s výchozí séropozitivitou proti dengue

VE proti symptomatickým případům VCD u subjektů ve věku 6 až 16 let

Výsledky účinnosti vakcíny (VE) podle průzkumné analýzy symptomatických případů VCD, které se vyskytly během 25měsíčního období po podání první dávky u subjektů ve věku 6 až 16 let s výchozí séropozitivitou, jsou uvedeny v **Tabulce 3** pro podskupinu imunogenity ze studií CYD14, CYD15 a CYD23.

Tabulka 3: VE proti symptomatickým případům VCD, způsobeným některým ze 4 sérotypů, během 25měsíčního období po podání první dávky u subjektů ve věku 6 až 16 let (dengue séropozitivních na začátku studie).

	CYD14		CYD15		CYD23		Sdružené CYD14+CYD15		Sdružené * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Skupina s vakcí- nou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina
Případy/ osoboroky	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95% CI)	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

n: počet subjektů ve studii

Případy: počet subjektů s alespoň jednou symptomatickou, virologicky potvrzenou epizodou horečky dengue v uvažovaném období.

Osoboroky: součet doby rizika (v letech) u subjektů během sledovaného období.

CI: interval spolehlivosti.

*Sdružené výsledky studií CYD14, 15 a 23 je třeba interpretovat opatrně kvůli rozdílům v potvrzujícím testu horečky dengue a definici akutního febrilního onemocnění mezi studiemi CYD14/15 a CYD23.

K celkové účinnosti vakcíny (VE) přispívaly čtyři sérotypy. Údaje jsou omezené, jelikož výchozí imunostatus byl původně shromážděn u omezené podskupiny subjektů. VE proti symptomatickému VCD způsobenému sérotypem 1 [76,8 (46,1; 90,0)] a sérotypem 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] má tendenci k horším výsledkům ve srovnání se sérotypem 3 [89,6 (63,7; 97,0)] a sérotypem 4 [96,5 (73,4; 99,5)] během 25měsíčního období po první dávce u subjektů ve věku 6 až 16 let, kteří byli při vstupu do studie séropozitivní (podskupina imunogenity studií CYD14, CYD15 a CYD23).

U dětí ve věku 6-8 let je tendence k mírně nižší účinnosti ve srovnání s dětmi ve věku 9-16 let.

VE proti hospitalizaci vyžadujícím a těžkým případům VCD u subjektů ve věku 6 až 16 let

U subjektů ve věku 6 až 16 let na počátku studie horečky dengue séropozitivních (podskupina imunogenity) byly hlášeny dva případy klinicky závažného VCD, jeden ve studii CYD14 a druhý ve studii CYD15, během 25měsíčního období po první injekci v kontrolní skupině versus žádný případ ve skupině s vakcínou. Osm hospitalizovaných případů VCD v CYD14 bylo hlášeno v kontrolní skupině versus jeden případ ve skupině s vakcínou a dva hospitalizované případy VCD v CYD15 byly hlášeny v kontrolní skupině versus žádný případ ve skupině s vakcínou. Tyto údaje nejsou přesvědčivé vzhledem malému počtu případů ve skupině imunogenity.

Účinnost byla hodnocena ve středně-vysoce endemických oblastech. Míru ochrany nelze extrapolovat na jiné epidemiologické situace.

Údaje o klinické účinnosti u subjektů ve věku od 17 do 45 let v endemických oblastech

Nebyla provedena žádná studie klinické účinnosti u subjektů ve věku od 17 do 45 let z endemických oblastí. Klinická účinnost vakcíny je založená na překlenovacích údajích o imunogenitě (viz níže, bod Údaje o imunogenitě u subjektů ve věku 18 až 45 let v endemických oblastech).

Dlouhodobá ochrana

Omezené údaje naznačují trend ke snižování účinnosti v čase. V průběhu posledních 2 let sledování (5. a 6. rok) po úvodní dávce byla účinnost vakcíny proti symptomatické VCD (podskupina imunogenity, sdružená data studií CYD14+CYD15) 14,6 % (95% CI: -74,7; 58,3) u subjektů ve věku 6 až 16 let s předchozí infekcí dengue. Trvání účinnosti se může lišit v závislosti na epidemiologické situaci.

Imunogenita

Nebyl stanoven žádný imunitní korelát ochrany. Během klinického vývoje byly údaje o imunogenitě shromážděny u celkem 7 262 subjektů ve věku od 9 měsíců do 60 let, kteří dostali alespoň jednu injekci této vakcíny.

Z těchto subjektů bylo celkově 3 498 subjektů ve věku od 6 do 45 let z endemických oblastí a imunních proti dengue, kteří dostali alespoň jednu injekci přípravku Dengvaxia. Většina subjektů byla ve věku 6-17 let (n=2 836).

Během klinického vývoje byly titry neutralizačních protilátek pro každý sérotyp měřeny plak-redukčním neutralizačním testem (PRNT) a prezentovány jako geometrické průměrné titry (GMT).

V následujících tabulkách byl dengue sérostatus naměřený testem PRNT50 při výchozím stavu (před první injekcí) definován následovně:

- Dengue séropozitivita, pokud je titr PRTN50 ≥ 10 [1/ředění] (nižší limit kvantifikace, LLOQ) proti alespoň jednomu sérotypu.
- Dengue séronegativita, pokud je titr PRTN50 < spodní limit kvantifikace proti některému ze 4 sérotypů.

Údaje o imunogenitě u subjektů ve věku 6 až 8 let v endemických oblastech

GMT při vstupu do studie a 28 dní po podání třetí dávky u subjektů ve věku 6 až 8 let ve studii CYD14 jsou uvedeny v **Tabulce 4**.

Tabulka 4: Imunogenita u dengue séropozitivních subjektů ve věku 6 až 8 let ve studii CYD14 z endemických oblastí

Studie	n	Sérotyp 1		Sérotyp 2		Sérotyp 3		Sérotyp 4	
		GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)	GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)	GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)	GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)
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: počet subjektů s dostupným titrem protilátek pro příslušný cílový parametr

Dengue séropozitivními subjekty jsou subjekty s výchozím titrem vyšším nebo rovným LLOQ proti alespoň jednomu sérotypu viru dengue.

CI: Interval spolehlivosti

CYD14: Indonésie, Malajsie, Filipíny, Thajsko, Vietnam

Údaje o imunogenitě u subjektů ve věku 9 až 17 let v endemických oblastech

GMT při vstupu do studie a 28 dní po podání třetí dávky u subjektů ve věku 9 až 16 let ve studiích CYD14 a CYD15 jsou uvedeny v **Tabulce 5**.

Tabulka 5: Imunogenita u dengue séropozitivních subjektů ve věku 9 až 16 let ve studiích CYD14 a CYD15 z endemických oblastí

Studie	n	Sérotyp 1		Sérotyp 2		Sérotyp 3		Sérotyp 4	
		GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)	GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)	GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)	GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)
CYD15	1048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)

n: počet subjektů s dostupným titrem protilátek pro příslušný cíl

Dengue séropozitivními subjekty jsou subjekty s výchozím titrem vyšším nebo rovným LLOQ proti alespoň jednomu sérotypu viru dengue.

CI: Interval spolehlivosti

CYD14: Indonésie, Malajsie, Filipíny, Thajsko, Vietnam

CYD15: Brazílie, Kolumbie, Honduras, Mexiko, Portoriko

Údaje o imunogenitě u subjektů ve věku od 18 do 45 let v endemických oblastech

Imunogenita finálního složení CYD vakcíny u dospělých ve věku 18 až 45 let v endemických oblastech byla hodnocena ve 3 studiích prováděných v Asii a Tichomoří (CYD22 ve Vietnamu, CYD28 v Singapuru a CYD47 v Indii).

GMT při vstupu do studie a 28 dní po podání třetí dávky u subjektů ve věku 18 až 45 let jsou uvedeny v **Tabulce 6**.

Tabulka 6: Imunogenita u dengue séropozitivních subjektů ve věku 18 až 45 let z endemických oblastí

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

n: počet subjektů s dostupným titrem protilátek pro příslušný cílový parametr

Dengue séropozitivními subjekty jsou subjekty s výchozím titrem vyšším nebo rovným LLOQ proti alespoň jednomu sérotypu viru dengue.

CI: Interval spolehlivosti

CYD 28: Země s nízkou endemicitou

CYD12: Vietnam; CYD 28: Singapur; CYD 47: Indie;

Překlenutí účinnosti je založeno na výše uvedených dostupných údajích a celkových výsledcích. Údaje o imunogenitě dostupné ze studií CYD 14 a CYD 15 u dospělých ve věku 18 až 45 let v endemických oblastech ukazují, že GMT po 3. injekci proti každému sérotypu je celkově vyšší u dospělých než u dětí a dospívajících. Proto je ochrana očekávána u dospělých v endemických oblastech, ačkoli skutečná míra účinnosti ve srovnání s hodnotou pozorovanou u dětí a dospívajících není známa.

Dlouhodobá perzistence protilátek

GMT po podání 3. dávky přetrvával ve studiích CYD14 a CYD15 u subjektů ve věku od 6 let až po dobu 5 let. Po 5. roce od podání třetí injekce byly hodnoty GMT stále vyšší než před vakcinací i přes snížení GMT proti všem 4 sérotypům ve srovnání s GMT po 3. dávce. GMT hladiny závisí na věku a původním dengue sérostatusu.

U subjektů ve věku 9-50 let žijících v endemických oblastech byl hodnocen účinek posilující dávky podané po 3dávkovém schématu (studie CYD63, CYD64, CYD65). Po posilující dávce nebylo pozorováno žádné nebo jen mírné přechodné zvýšení titrů neutralizujících protilátek. Účinek posilující dávky se lišil napříč sérotypy i studiemi. Důvod absence/omezeného posilovacího účinku u přípravku Dengvaxia zůstává neobjasněn z hlediska mechanismu i klinických důsledků.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Žádné farmakokinetické studie s přípravkem Dengvaxia nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické bezpečnostní údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání, včetně hodnocení lokální tolerance, a vývojové a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.. Studie neurovirulence ukazuje, že CYD vakcína není neurotoxická.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Esenciální aminokyseliny včetně fenylalaninu
Neesenciální aminokyseliny
Arginin-hydrochlorid
Sacharosa
Dihydrát trehalosy
Sorbitol (E 420)
Trometamol
Močovina
Kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný pro úpravu pH

Rozpouštědlo:

Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravek Dengvaxia se nesmí mísit s jakoukoliv jinou vakcínou nebo léčivým přípravkem.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci přiloženým rozpouštědlem má být přípravek Dengvaxia použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání přípravku Dengvaxia po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- Prášek (1 dávka) v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (halobutyl) a odtrhovacím víčkem (aluminium, propylén) + 0,5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s těsněním pístu (halobutyl) a krytem hrotu (elastomer) s 2 samostatnými jehlami.

Velikost balení 1 nebo 10.

- Prášek (1 dávka) v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (halobutyl) a odtrhovacím víčkem (aluminium, propylén) + 0,5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s těsněním pístu (halobutyl) a krytem hrotu (elastomer).

Velikost balení 1 nebo 10.

Víčka předplněných injekčních stříkaček obsahují derivát latexu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Je třeba se vyvarovat kontaktu s dezinfekčními prostředky, protože mohou inaktivovat viry obsažené ve vakcíně.

Před podáním musí být přípravek Dengvaxia rekonstituován.

Přípravek Dengvaxia se rekonstruuje přenesením veškerého rozpouštědla (0,4% roztoku chloridu sodného) z dodávané předplněné injekční stříkačky označené modrou barvou do injekční lahvičky se žlutozeleným odtrhovacím víčkem.

1. Pro přenesení rozpouštědla nasadíte sterilní jehlu na předplněnou injekční stříkačku. Jehlu je nutno na stříkačku nasadit pevně, pootočením o čtvrt otáčky.
2. Přeneste celý obsah předplněné injekční stříkačky do injekční lahvičky obsahující prášek.
3. Jemně promíchejte, až se prášek úplně rozpustí.

Suspenze má být před použitím vizuálně zkontrolována. Po rekonstituci je přípravek Dengvaxia čirá, bezbarvá kapalina s možnou přítomností bílých až průsvitných částic (endogenní povahy).

Po kompletním rozpuštění se odebere 0,5 ml dávky rekonstituované suspenze do sterilní injekční stříkačky. Pro aplikaci injekce je třeba injekční stříkačku opatřit novou sterilní jehlou.

Po rekonstituci za pomoci přiloženého rozpouštědla musí být přípravek Dengvaxia použit okamžitě.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. prosince 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 11. srpna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dengvaxia, prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi ve vícedávkovém obalu
tetraivalentní vakcína proti horečce dengue (živá, atenuovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml) po rekonstituci obsahuje:

Virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 1 vivum attenuatum*	4,5 – 6,0 log ₁₀
CCID ₅₀ /dávku**	
Virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 2 vivum attenuatum*	4,5 – 6,0 log ₁₀
CCID ₅₀ /dávku**	
Virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 3 vivum attenuatum*	4,5 – 6,0 log ₁₀
CCID ₅₀ /dávku**	
Virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 4 vivum attenuatum*	4,5 – 6,0 log ₁₀
CCID ₅₀ /dávku**	

* Připraveno na Vero buňkách rekombinantní DNA technologií. Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (GMO).

**CCID₅₀: 50% infekční dávka tkáňové kultury (Cell Culture Infectious Dose).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 8 mikrogramů fenylalaninu a 1,76 miligramů sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Bílý, homogenní, lyofilizovaný prášek s možným ulpíváním na dně (možný je i koláč prstencového tvaru).

Rozpouštědlo je čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dengvaxia je indikován k prevenci onemocnění horečky dengue způsobeného virovými sérotypy 1, 2, 3 a 4 u osob od 6 do 45 let věku s testem potvrzenou předchozí infekcí virem dengue (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Použití přípravku Dengvaxia má být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Děti a dospělí od 6 do 45 let věku

Schéma očkování se skládá z 3 injekcí po jedné rekonstituované dávce (0,5 ml), podaných v 6měsíčních intervalech.

Posilovací dávka

Přidaná hodnota a vhodné načasování posilovací(ch) dávky(dávek) nebyly stanoveny. Aktuální dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1.

Pediatrická populace ve věku do 6 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Dengvaxia u dětí mladších 6 let nebyla stanovena.

Přípravek Dengvaxia se nemá používat u dětí mladších než 6 let věku (viz body 4.4 a 4.8).

Způsob podání

Imunizace má být prováděna subkutánní injekcí, nejlépe do horní části paže v deltoidní oblasti.

Nepodávejte intravaskulární injekci.

Návod k rekonstituci přípravku Dengvaxia před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo po předchozím podání přípravku Dengvaxia nebo vakcíny obsahující stejné složky.

Osoby s vrozenou nebo získanou buněčnou imunodeficiencí, včetně imunosupresivní léčby, jako je chemoterapie nebo podávání vysokých dávek systémových kortikosteroidů (např. 20 mg nebo 2 mg/kg prednisonu po dobu 2 týdnů nebo déle) během 4 týdnů před očkováním.

Osoby se symptomatickou infekcí HIV nebo s asymptomatickou infekcí HIV, když je doprovázena prokazatelným poškozením funkce imunitního systému.

Těhotné ženy (viz bod 4.6).

Kojící ženy (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

Pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny musí být vždy pohotově k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Interkurentní onemocnění

Podávání přípravku Dengvaxia musí být odloženo u osob trpících středně těžkým nebo těžkým febrilním nebo akutním onemocněním.

Synkopa

Synkopa se může objevit po očkování nebo i před očkováním jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je třeba přijmout opatření, aby se předešlo poranění při pádu a aby byl stav synkopy zvládnut.

Předvakcinační screening na předchozí infekci dengue

Osoby, které nebyly dosud infikovány virem dengue, nemají být očkovány s ohledem na zvýšené riziko nutnosti hospitalizace kvůli horečce dengue a na klinicky závažné onemocnění horečkou dengue

pozorované v dlouhodobých klinických studiích následného sledování u očkovanych jedinců bez předchozí infekce (viz bod 4.8).

Při absenci dokumentované předchozí infekce virem dengue musí být předchozí infekce potvrzena testem před vakcinací. Aby se zabránilo očkování při falešné pozitivitě, mají být použity pouze testovací metody s odpovídající výpovědní hodnotou ve smyslu specifity a zkřížené reaktivity založené na lokální epidemiologii onemocnění, v souladu s oficiálními doporučeními.

V neendemických oblastech nebo v prostředích s nízkým přenosem má být použití vakcíny omezeno na jedince, u nichž je vysoká pravděpodobnost, že budou v budoucnosti vystaveni dengue.

Čím je zastoupení jedinců se skutečnou séropozitivitou nižší, tím vyšší je riziko falešné séropozitivity jakéhokoli testu použitého ke stanovení sérostatusu. Předvakační testování a vakcinace mají být vyhrazeny osobám s vysokou pravděpodobností předchozí infekce dengue (např. jedincům, kteří v minulosti žili v endemických oblastech nebo tam opakovaně pobývali). Cílem je minimalizovat riziko falešné pozitivního testu.

Zvláštní populace

Ženy v plodném věku

Ženy v plodném věku musí používat účinnou antikoncepci nejméně po dobu jednoho měsíce po každé dávce (viz bod 4.6).

Cestovatelé

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje na podporu vakcinace jedinců žijících v neendemických oblastech s nízkou pravděpodobností předchozí infekce virem dengue a jen příležitostně cestujících do endemických oblastí. Proto se vakcinace těchto osob nedoporučuje.

Ochrana

Protektivní imunitní odpovědi nemusí být přípravkem Dengvaxia dosaženo u všech očkovanych. Po očkování se doporučuje pokračovat v osobní ochraně proti komáří bodnutím.

Přípravek Dengvaxia obsahuje fenylalanin a sodík.

Přípravek Dengvaxia obsahuje 8 mikrogramů fenylalaninu v jedné 0,5 ml dávce. Fenylalanin může být škodlivý u lidí s fenylketonurií, což je vzácná genetická porucha, při které se v tkáních hromadí fenylalanin, protože ho tělo nemůže správně odstranit.

Přípravek Dengvaxia obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné 0,5 ml dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce vakcína-léčivý přípravek

U pacientů léčených imunoglobuliny nebo krevními produkty obsahujícími imunoglobuliny, jako je krev nebo plazma, se doporučuje počkat s podáním přípravku Dengvaxia alespoň 6 týdnů, nejlépe však 3 měsíce od ukončení léčby, aby se předešlo neutralizaci atenuovaných virů obsažených ve vakcíně.

Přípravek Dengvaxia se nemá podávat osobám podstupujícím imunosupresivní léčbu, jako je chemoterapie nebo vysoké dávky systémových kortikosteroidů, během 4 týdnů před očkováním (viz bod 4.3).

Interakce vakcína-vakcína

Vakcína Dengvaxia byla hodnocena v jedné klinické studii při současném podání s vakcínou Tdap (tetanový toxoid, redukovaný difterický toxoid a acelulární vakcína proti pertusi, adsorbovaná) (629 subjektů ve věku 9 až 60 let séropozitivních na virus dengue na počátku studie). Na základě měření v době 28 dnů po podání posilovací dávky vakcíny Tdap subjektům séropozitivním na virus dengue

byla prokázána non-inferiorita humorální imunitní odpovědi na všechny antigeny vakcíny Tdap navozené posilovací dávkou vakcíny Tdap podanou současně s první dávkou vakcíny Dengvaxia ve srovnání se sekvenčním podáním. U subjektů séropozitivních na virus dengue vyvolala první dávka vakcíny Dengvaxia podobnou imunitní odpověď (z hlediska geometrických průměrů titrů [GMT] a míry séropozitivity) proti všem 4 sérotypům horečky dengue ve skupinách se souběžným i sekvenčním podáním.

Vakcína Dengvaxia byla hodnocena ve dvou klinických studiích s bivalentní a kvadrivalentní vakcínou proti HPV (vakcína proti lidskému papilomaviru, rekombinantní) (305 subjektů ve věku 9 až 14 let séropozitivních na virus dengue na počátku studie a 197 subjektů ve věku 9 až 13 let séropozitivních na virus dengue na počátku studie). Non-inferioritu humorální imunitní odpovědi na bivalentní a kvadrivalentní vakcínu proti HPV / vakcínu Dengvaxia v době 28 dnů po poslední injekci nebylo možné posoudit, protože počet hodnotitelných subjektů byl omezený. Analýzy imunogenity ve skupině se souběžným podáním a ve skupině se sekvenčním podáním byly pouze popisné.

Bivalentní vakcína proti HPV vykazovala podobné GMT ve skupinách se souběžným i sekvenčním podáním a poměry GMT mezi skupinami (souběžné/sekvenční podání) se blížily hodnotě 1 pro HPV-16 i HPV-18. Poměry GMT mezi skupinami (souběžné/sekvenční podání) se blížily hodnotě 1 pro všechny 4 sérotypy horečky dengue.

U kvadrivalentní vakcíny proti HPV se poměry GMT mezi skupinami (souběžné/sekvenční podání) blížily hodnotě 1 pro HPV-6 resp. hodnotě 0,80 pro HPV-11, HPV-16 a HPV-18. Poměry GMT mezi skupinami (souběžné/sekvenční podání) se blížily hodnotě 1 pro serotypy 1 a 4 resp. hodnotě 0,80 pro serotypy 2 a 3.

Klinický význam těchto pozorování je nejasný.

V žádné z těchto studií nebyla prokázána zvýšená míra reaktogenity nebo změna bezpečnostního profilu vakcín, pokud byly vakcíny Tdap nebo HPV podány současně s vakcínou Dengvaxia.

Pokud má být vakcína Dengvaxia podána současně s jinou injekční vakcínou, mají být jednotlivé vakcíny vždy aplikovány do různých míst.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Stejně jako u jiných živých, atenuovaných vakcín musí ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci během alespoň jednoho měsíce po každé dávce.

Těhotenství

Studie na zvířatech neprokázaly žádný přímý či nepřímý škodlivý účinek s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

O použití přípravku Dengvaxia u těhotných žen existuje omezené množství údajů. Tyto údaje nestačí k závěru o absenci potenciálních účinků přípravku Dengvaxia na těhotenství, embryo-fetální vývoj, porod a postnatální vývoj.

Přípravek Dengvaxia je živá, atenuovaná vakcína, proto je kontraindikovaná během těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Studie na zvířatech neprokázaly žádný přímý či nepřímý škodlivý účinek s ohledem na kojení.

Existují velmi omezené zkušenosti s vylučováním viru dengue do mateřského mléka.

Vzhledem k tomu, že přípravek Dengvaxia je živá, atenuovaná vakcína a že též z postmarketingových údajů existují velmi omezené zkušenosti s použitím přípravku Dengvaxia u kojících žen, je vakcína během kojení kontraindikovaná (viz bod 4.3).

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie týkající se fertility.

Studie na zvířatech neprokázaly žádné škodlivé účinky na fertilitu u samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Dengvaxia má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými reakcemi byly bolesti hlavy (51 %), bolest v místě injekce (49 %), malátnost (41 %), myalgie (41 %), astenie (32 %) a horečka (14 %).

Nežádoucí účinky se vyskytly během 3 dnů po očkování s výjimkou horečky, která se objevila během 14 dnů po injekci. Nežádoucí účinky byly krátkého trvání (0-3 dny).

Systémové nežádoucí účinky byly po druhé a třetí injekci přípravku Dengvaxia méně časté ve srovnání s první injekcí.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četností do následujících kategorií:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$

Velmi vzácné: $< 1/10\,000$

Bezpečnostní profil uvedený v **Tabulce 1** je založen na souhrnné analýze z vybraných klinických studií a komerčního použití.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky z klinických studií a postmarketingového sledování

Třída orgánového systému	Děti a dospívající	Dospělí
Pozorované nežádoucí účinky	6 - 17 let	18 - 45 let
	Frekvence	Frekvence
Infekce a infestace		
Infekce horních cest dýchacích	Méně časté	
Nazofaryngitida	Vzácné	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému		
Lymfadenopatie	Nepozorováno⁺	Méně časté
Poruchy imunitního systému		
Alergické reakce včetně anafylaktických reakcí*	Velmi vzácné	
Poruchy nervového systému		
Bolest hlavy	Velmi časté	
Závrať	Vzácné	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Kašel	Vzácné	Méně časté
Orofaryngeální bolest	Vzácné	Méně časté
Rinorea	Vzácné	Nepozorováno⁺
Gastrointestinální poruchy		

Třída orgánového systému <u>Pozorované nežádoucí účinky</u>	<u>Děti a dospívající</u> 6 - 17 let	<u>Dospělí</u> 18 - 45 let
	<u>Frekvence</u>	<u>Frekvence</u>
<u>Zvracení</u>	Méně časté	
<u>Nauzea</u>	Vzácné	Méně časté
<u>Sucho v ústech</u>	<u>Nepozorováno</u> ⁺	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
<u>Vyrážka</u>	Vzácné	Méně časté
<u>Kopřivka</u>	Vzácné	<u>Nepozorováno</u> ⁺
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
<u>Myalgie</u>	Velmi časté	
<u>Bolest krku</u>	Vzácné	Méně časté
<u>Artralgie</u>	<u>Nepozorováno</u> ⁺	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
<u>Malátnost</u>	Velmi časté	
<u>Astenie</u>	Velmi časté	
<u>Horečka</u>	Velmi časté	Časté
<u>Zimnice</u>	Vzácné	Méně časté
<u>Únava</u>	<u>Nepozorováno</u> ⁺	Méně časté
<u>Bolest v místě injekce</u>	Velmi časté	
<u>Erytém v místě injekce</u>	Velmi časté	Časté
<u>Otok v místě injekce</u>	Časté	
<u>Pruritus v místě injekce</u>	Méně časté	Časté
<u>Indurace v místě injekce</u>	Méně časté	
<u>Krvácení v místě injekce</u>	Méně časté	Vzácné
<u>Hematom v místě injekce</u>	Méně časté	Časté
<u>Teplo v místě injekce</u>	<u>Nepozorováno</u> ⁺	Méně časté

* Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení.

⁺ V této populaci nebylo pozorováno.

Dlouhodobé bezpečnostní údaje o následném sledování v případě hospitalizaci vyžadující a/nebo klinicky závažné horečky dengue

V průzkumné analýze dlouhodobého sledování od první injekce bylo ve třech studiích účinnosti pozorováno zvýšené riziko hospitalizace kvůli horečce dengue včetně klinicky závažné horečky dengue (převážně hemoragické horečky dengue stupně 1 a 2 [WHO 1997]) u očkovaných bez předchozí infekce virem dengue. Údaje získané v pivotních klinických studiích ukazují, že v období 6 let se u subjektů ve věku 6 až 16 let bez předchozí infekce dengue zvýšilo riziko závažné dengue u očkovaných přípravkem Dengvaxia ve srovnání s neočkovanými subjekty ve stejné věkové skupině. Odhady z dlouhodobé analýzy naznačují, že nástup zvýšeného rizika byl hlavně v průběhu třetího roku po první injekci.

Toto zvýšené riziko nebylo pozorováno u osob, které byly předtím infikovány virem dengue (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Pediatrické údaje u subjektů ve věku 6 až 17 let

V pediatrické populaci byly horečka a erytém v místě injekce pozorovány s vyšší frekvencí (velmi časté) než u dospělých (časté).

Kopřivka (vzácné) byla hlášena pouze u osob ve věku 6 až 17 let.

Pediatrické údaje u subjektů mladších 6 let věku, mimo věkovou indikaci

Podskupina reaktogenity u subjektů mladších 6 let věku zahrnuje 2 192 subjektů následovně: 1 287 subjektů mladších 2 let věku a 905 subjektů mezi 2 a 5 lety věku.

U subjektů od 2 do 5 let věku ve srovnání se subjekty staršími než 6 let věku bylo častěji hlášeno zduření v místě injekce (frekvence: velmi časté) a hlášeny další nežádoucí účinky (frekvence: méně časté): makulo-papulózní vyrážka a snížená chuť k jídlu.

Dlouhodobé bezpečnostní údaje u subjektů od 2 do 5 let věku, bez předchozí infekce dengue, vykazovaly zvýšené riziko onemocnění dengue vyžadujícího hospitalizaci včetně klinicky závažné horečky dengue u očkovaných subjektů ve srovnání s neočkovanými subjekty (viz bod 4.4).

U subjektů do 2 let věku po kterékoliv injekci přípravku Dengvaxia byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky horečka, podrážděnost, ztráta chuti k jídlu, abnormální pláč a citlivost v místě injekce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny, virové vakcíny, ATC kód: J07BX04

Mechanismus účinku

Přípravek Dengvaxia obsahuje živé, atenuované viry. Po podání se viry lokálně replikují a vyvolávají tvorbu neutralizačních protilátek a buněčně zprostředkovanou imunitní odpověď proti 4 sérotypům viru dengue.

Klinická účinnost

Klinická účinnost přípravku Dengvaxia byla hodnocena ve 3 studiích: jedna podpůrná studie účinnosti fáze IIb (CYD23) v Thajsku a 2 pivotní rozsáhlé studie účinnosti fáze III, CYD14 v Asii (Indonésie, Malajsie, Filipíny, Thajsko, Vietnam) a CYD15 v Latinské Americe (Brazílie, Kolumbie, Honduras, Mexiko, Portoriko).

Ve studii fáze IIb bylo randomizováno celkem 4002 subjektů ve věku od 4 do 11 let, kteří dostávali buď přípravek Dengvaxia nebo kontrolu, bez ohledu na předchozí dengue infekci. Z nich bylo 3285 ve věku od 6 do 11 let (2184 ve skupině, která dostávala vakcínu, a 1101 v kontrolní skupině).

Ve dvou pivotních studiích III fáze (CYD14 a CYD15) bylo celkem randomizováno 31 000 subjektů ve věku od 2 do 16 let, kteří dostávali přípravek Dengvaxia nebo placebo, bez ohledu na předchozí dengue infekci. Z nich bylo 19107 subjektů, kteří dostávali přípravek Dengvaxia (5193 subjektů v CYD14 a 13 914 v CYD15), a 9538 subjektů, kteří dostávali placebo (2598 v CYD14 a 6940 v CYD15), ve věku 6 až 16 let.

Na počátku studií CYD14 a CYD15 se séroprevalence dengue u celkové populace v místech studie pohybovala v rozmezí 52,8 % - 81,1 % v CYD14 (Asie-Tichomoří) a 55,7 % - 92,7 % v CYD15 (Latinská Amerika).

Účinnost byla hodnocena během aktivní fáze v trvání 25 měsíců, přičemž sledování bylo navrženo tak, aby maximalizovalo detekci všech symptomatických virologicky potvrzených případů horečky dengue (VCD) bez ohledu na jejich závažnost. Aktivní detekce symptomatických případů dengue začala v den první injekce a trvala 13 měsíců po třetí injekci.

Primárním cílem studie byl výskyt symptomatických VCD případů během 12měsíčního období od 28 dnů po třetí injekci u očkováných ve srovnávání s kontrolní skupinou.

Průzkumné analýzy účinnosti vakcíny podle výchozího dengue sérostatusu měřeného plak-redukčním neutralizačním testem (PRNT50) (před první injekcí) byly provedeny v podskupině imunogenity u 2000 subjektů v každé studii CYD14 a v CYD15 a u 300 subjektů v CYD23. Z 2580 subjektů ve věku od 6 do 16 let v této podskupině (přibližně 80 %), kteří byli před očkováním dengue séropozitivní, byla podána vakcína 1729 subjektům (656 subjektů v CYD14 a 1073 v CYD15) a 851 subjektům bylo podáno placebo (339 v CYD14 a 512 v CYD15) (viz též pododdíl Imunogenita).

Údaje o klinické účinnosti u subjektů ve věku 6 až 16 let v endemických oblastech s jakýmkoli výchozím sérostatusem

Výsledky účinnosti vakcíny (VE-Vaccine Efficacy) podle primárního cílového parametru (symptomatické případy VCD, které se vyskytly během 25měsíčního období po první dávce) u subjektů ve věku 6 až 16 let (jakýmkoli výchozí sérostatus) jsou uvedeny v **Tabulce 2** pro studie CYD14, CYD15 a CYD23.

Tabulka 2: VE proti symptomatickým případům VCD, způsobeným některým ze 4 sérotypů, po dobu 25 měsíců od podání první dávky u subjektů ve věku 6 až 16 let (s jakýmkoli výchozím sérostatusem).

	CYD14		CYD15		CYD23		Sdružené CYD14+CYD15		Sdružené * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Skupina s vakcínou	Kontrol ní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrol ní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrol ní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrol ní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrol ní skupina
Případy/ osoboroky	166/10 352	220/50 39	227/268 83	385/13 204	62/433 6	46/21 84	393/3723 5	605/18 243	455/4157 1	651/20 427
VE % (95% CI)	63,3 (54,9; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

n: počet subjektů ve studii

Případy: počet subjektů s alespoň jednou symptomatickou, virologicky potvrzenou epizodou horečky dengue v uvažovaném období.

Osoboroky: součet doby rizika (v letech) u subjektů během sledovaného období.

CI: interval spolehlivosti.

*Sdružené výsledky studií CYD14, 15 a 23 je třeba interpretovat opatrně kvůli rozdílům v potvrzujícím testu horečky dengue a definici akutního febrilního onemocnění mezi studiemi CYD14/15 a CYD23.

U subjektů ve věku 6 až 16 let byla ve všech třech studiích, CYD14, CYD15 a CYD23, potvrzena účinnost přípravku Dengvaxia proti symptomatickým, virologicky potvrzeným (VCD) případům dengue způsobeným některým ze 4 sérotypů (viz **Tabulka 2**).

Údaje o klinické účinnosti u subjektů ve věku 6 až 16 let v endemických oblastech, s výchozí séropozitivitou proti dengue

VE proti symptomatickým případům VCD u subjektů ve věku 6 až 16 let

Výsledky účinnosti vakcíny (VE) podle průzkumné analýzy symptomatických případů VCD, které se vyskytly během 25měsíčního období po podání první dávky u subjektů ve věku 6 až 16 let s výchozí séropozitivitou, jsou uvedeny v **Tabulce 3** pro podskupinu imunogenity ze studií CYD14, CYD15 a CYD23.

Tabulka 3: VE proti symptomatickým případům VCD, způsobeným některým ze 4 sérotypů, po dobu 25 měsíců od první dávky u subjektů ve věku 6 až 16 let (dengue séropozitivních na začátku studie).

	CYD14		CYD15		CYD23		Sdružené CYD14+CYD15		Sdružené * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Skupina s vakcíno u	Kontrolní skupina	Skupina s vakcíno u	Kontrolní skupina	Skupina s vakcíno u	Kontrolní skupina	Skupina s vakcíno u	Kontrolní skupina	Skupina s vakcíno u	Kontrolní skupina
Případy/ osoboroky	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95% CI)	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

n: počet subjektů ve studii

Případy: počet subjektů s alespoň jednou symptomatickou, virologicky potvrzenou epizodou horečky dengue v uvažovaném období.

Osoboroky: součet doby rizika (v letech) u subjektů během sledovaného období.

CI: interval spolehlivosti.

*Sdružené výsledky studií CYD14, 15 a 23 je třeba interpretovat opatrně kvůli rozdílům v potvrzujícím testu horečky dengue a definici akutního febrilního onemocnění mezi studii CYD14/15 a CYD23.

K celkové účinnosti vakcíny (VE) přispívaly čtyři sérotypy. Údaje jsou omezené, jelikož výchozí imunostatus byl původně shromážděn u omezené podskupiny subjektů. VE proti symptomatickému VCD způsobenému sérotypem 1 [76,8 (46,1; 90,0)] a sérotypem 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] má tendenci k horším výsledkům ve srovnání se sérotypem 3 [89,6 (63,7; 97,0)] a sérotypem 4 [96,5 (73,4; 99,5)] během 25měsíčního období po první dávce u subjektů ve věku 6 až 16 let, kteří byli při vstupu do studie séropozitivní (podskupina imunogenity studií CYD14, CYD15 a CYD23).

U dětí ve věku 6-8 let je tendence k mírně nižší účinnosti ve srovnání s dětmi ve věku 9-16 let.

VE proti hospitalizaci vyžadujícím a těžkým případům VCD u subjektů ve věku 6 až 16 let

U subjektů ve věku 6 až 16 let na počátku studie horečky dengue séropozitivních (podskupina imunogenity) byly hlášeny dva případy klinicky závažného VCD, jeden ve studii CYD14 a druhý ve studii CYD15 během 25měsíčního období po první injekci v kontrolní skupině versus žádný případ ve skupině s vakcínou. Osm hospitalizovaných případů VCD v CYD14 bylo hlášeno v kontrolní skupině versus jeden případ ve skupině s vakcínou a dva hospitalizované případy VCD v CYD15 byly hlášeny v kontrolní skupině versus žádný případ ve skupině s vakcínou. Tyto údaje nejsou přesvědčivé vzhledem malému počtu případů ve skupině imunogenity.

Účinnost byla hodnocena ve středně-vysoce endemických oblastech. Míru ochrany nelze extrapolovat na jiné epidemiologické situace.

Údaje o klinické účinnosti u subjektů ve věku od 17 do 45 let v endemických oblastech

Nebyla provedena žádná studie klinické účinnosti u subjektů ve věku od 17 do 45 let z endemických oblastí. Klinická účinnost vakcíny je založená na překlenovacích údajích o imunogenitě (viz níže, bod Údaje o imunogenitě u subjektů ve věku 18 až 45 let v endemických oblastech).

Dlouhodobá ochrana

Omezené údaje naznačují trend ke snižování účinnosti v čase. V průběhu posledních 2 let sledování (5. a 6. rok) po úvodní dávce byla účinnost vakcíny proti symptomatické VCD (podskupina imunogenity, sdružená data studií CYD14+CYD15) 14,6 % (95% CI: -74,7; 58,3) u subjektů ve věku 6 až 16 let s předchozí infekcí dengue. Trvání účinnosti se může lišit v závislosti na epidemiologické situaci.

Imunogenita

Nebyl stanoven žádný imunitní korelát ochrany. Během klinického vývoje byly údaje o imunogenitě shromážděny u celkem 7262 subjektů ve věku od 9 měsíců do 60 let, kteří dostali alespoň jednu injekci této vakcíny.

Z těchto subjektů bylo celkově 3498 subjektů ve věku od 6 do 45 let z endemických oblastí a imunních proti dengue, kteří dostali alespoň jednu injekci přípravku Dengvaxia. Většina subjektů byla ve věku 6-17 let (n=2836).

Během klinického vývoje byly titry neutralizačních protilátek pro každý sérotyp měřeny plak-redukčním neutralizačním testem (PRNT) a prezentovány jako geometrické průměrné titry (GMT).

V následujících tabulkách byl dengue sérostatus naměřený testem PRNT50 při výchozím stavu (před první injekcí) definován následovně:

- Dengue séropozitivita, pokud je titr PRNT50 ≥ 10 [1/ředění](nižší limit kvantifikace, LLOQ) proti alespoň jednomu sérotypu.
- Dengue séronegativita, pokud je titr PRNT50 < spodní limit kvantifikace proti některému ze 4 sérotypů.

Údaje o imunogenitě u subjektů ve věku 6 až 8 let v endemických oblastech

GMT při vstupu do studie a 28 dní po podání třetí dávky u subjektů ve věku 6 až 8 let ve studii CYD14 jsou uvedeny v **Tabulce 4**.

Tabulka 4: Imunogenita u dengue séropozitivních subjektů ve věku 6 až 8 let ve studii CYD14 z endemických oblastí

Studie	N	Sérotyp 1		Sérotyp 2		Sérotyp 3		Sérotyp 4	
		GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)	GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)	GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)	GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)
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: počet subjektů s dostupným titrem protilátek pro příslušný cílový parametr

Dengue séropozitivními subjekty jsou subjekty s výchozím titrem vyšším nebo rovným LLOQ proti alespoň jednomu sérotypu viru dengue.

CI: Interval spolehlivosti

CYD14: Indonésie, Malajsie, Filipíny, Thajsko, Vietnam

Údaje o imunogenitě u subjektů ve věku 9 až 17 let v endemických oblastech

GMT při vstupu do studie a 28 dní po podání třetí dávky u subjektů ve věku 9 až 16 let ve studiích CYD14 a CYD15 jsou uvedeny v **Tabulce 5**.

Tabulka 5: Imunogenita u dengue séropozitivních subjektů ve věku 9 až 16 let ve studiích CYD14 a CYD15 z endemických oblastí

Studie	n	Sérotyp 1		Sérotyp 2		Sérotyp 3		Sérotyp 4	
		GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)	GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)	GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)	GMT před 1.injekcí (95% CI)	GMT po 3. injekci (95% CI)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)
CYD15	1048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)

n: počet subjektů s dostupným titrem protilátek pro příslušný cíl

Dengue séropozitivními subjekty jsou subjekty s výchozím titrem vyšším nebo rovným LLOQ proti alespoň jednomu sérotypu viru dengue.

CI: Interval spolehlivosti

CYD14: Indonésie, Malajsie, Filipíny, Thajsko, Vietnam

CYD15: Brazílie, Kolumbie, Honduras, Mexiko, Portoriko

Údaje o imunogenitě u subjektů ve věku od 18 do 45 let v endemických oblastech

Imunogenita finálního složení CYD vakcíny u dospělých ve věku 18 až 45 let v endemických oblastech byla hodnocena ve 3 studiích prováděných v Asii a Tichomoří (CYD22 ve Vietnamu, CYD28 v Singapuru a CYD47 v Indii).

GMT při vstupu do studie a 28 dní po podání třetí dávky u subjektů ve věku 18 až 45 let jsou uvedeny v **Tabulce 6**.

Tabulka 6: Imunogenita u dengue séropozitivních subjektů ve věku 18 až 45 let z endemických oblastí

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

n: počet subjektů s dostupným titrem protilátek pro příslušný cílový parametr

Dengue séropozitivními subjekty jsou subjekty s výchozím titrem vyšším nebo rovným LLOQ (1/ředění) proti alespoň jednomu sérotypu viru dengue.

CI: Interval spolehlivosti

CYD 28: Země s nízkou endemicitou

CYD12: Vietnam; CYD 28: Singapur; CYD 47: Indie;

Překlenutí účinnosti je založeno na výše uvedených dostupných údajích a celkových výsledcích. Údaje o imunogenitě dostupné ze studií CYD 14 a CYD 15 u dospělých ve věku 18 až 45 let v endemických oblastech ukazují, že GMT po 3. injekci proti každému sérotypu je celkově vyšší u dospělých než u dětí a dospívajících. Proto je ochrana očekávána u dospělých v endemických oblastech, ačkoli skutečná míra účinnosti ve srovnání s hodnotou pozorovanou u dětí a dospívajících není známa.

Dlouhodobá perzistence protilátek

GMT po podání 3. dávky přetrvával ve studiích CYD14 a CYD15 u subjektů ve věku od 6 let až po dobu 5 let. Po 5. roce od podání třetí injekce byly hodnoty GMT stále vyšší než před vakcinací i přes

snížení GMT proti všem 4 sérotypům ve srovnání s GMT po 3. dávce. GMT hladiny závisí na věku a původním dengue sérostatusu.

U subjektů ve věku 9-50 let žijících v endemických oblastech byl hodnocen účinek posilující dávky podané po 3dávkovém schématu (studie CYD63, CYD64, CYD65). Po posilující dávce nebylo pozorováno žádné nebo jen mírné přechodné zvýšení titrů neutralizujících protilátek. Účinek posilující dávky se lišil napříč sérotypy i studiemi. Důvod absence/omezeného posilovacího účinku u přípravku Dengvaxia zůstává neobjasněn z hlediska mechanismu i klinických důsledků.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Žádné farmakokinetické studie s přípravkem Dengvaxia nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické bezpečnostní údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání, včetně hodnocení lokální tolerance, a vývojové a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie neurovirulence ukazuje, že CYD vakcína není neurotoxická.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Esenciální aminokyseliny včetně fenylalaninu

Neesenciální aminokyseliny

Arginin-hydrochlorid

Sacharosa

Dihydrát trehalosy

Sorbitol (E 420)

Trometamol

Močovina

Kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný pro úpravu pH

Rozpouštědlo:

Chlorid sodný

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravek Dengvaxia se nesmí mísit s jakoukoliv jinou vakcínou nebo léčivým přípravkem.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci přiloženým rozpouštědlem musí být přípravek Dengvaxia uchováván v chladničce (2 °C – 8 °C) a musí být použit do 6 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání přípravku Dengvaxia po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- Prášek (5 dávek) v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (halobutyl) a odtrhovacím víčkem (aluminium, propylén) + 2,5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (halobutyl) a odtrhovacím víčkem (aluminium, propylén).

Velikost balení 5.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Je třeba se vyvarovat kontaktu s dezinfekčními prostředky, protože mohou inaktivovat viry obsažené ve vakcíně.

Před podáním musí být přípravek Dengvaxia rekonstituován.

Přípravek Dengvaxia se rekonstruuje přenesením veškerého rozpouštědla (0,9% roztoku chloridu sodného) z 5dávkové injekční lahvičky s tmavě šedým odtrhovacím víčkem do injekční lahvičky s 5 dávkami lyofilizovaného prášku s hnědým odtrhovacím víčkem za použití sterilní injekční stříkačky a jehly.

1. Pro přenesení rozpouštědla použijte sterilní injekční stříkačku a jehlu.
2. Do injekční lahvičky obsahující prášek (s hnědým odtrhovacím víčkem) přeneste celý obsah injekční lahvičky s rozpouštědlem (s tmavě šedým odtrhovacím víčkem).
3. Jemně promíchejte, až se prášek úplně rozpustí.

Suspenze má být před použitím vizuálně zkontrolována. Po rekonstituci je přípravek Dengvaxia čirá, bezbarvá kapalina s možnou přítomností bílých až průsvitných částic (endogenní povahy).

Po kompletním rozpuštění se odebere 0,5 ml dávky rekonstituované suspenze do sterilní injekční stříkačky. Pro natažení každé z 5 dávek musí být použita nová sterilní injekční stříkačka a jehla. Doporučená velikost jehly je 23G nebo 25G.

Před každou injekcí má být rekonstituovaná suspenze opět jemně promíchána.

Po rekonstituci přiloženým rozpouštědlem se musí přípravek Dengvaxia použít do 6 hodin.

Částečně použité injekční lahvičky musí být uchovávány při teplotě 2 °C až 8 °C (v chladničce) a chráněny před světlem.

Všechny zbývající dávky vakcíny musí být zlikvidovány po ukončení očkování nebo do 6 hodin po rekonstituci, podle toho, co nastane dříve.

Částečně použité vícedávkové injekční lahvičky musí být okamžitě zlikvidovány, pokud:

- nebylo plně dodrženo sterility odebrání dávky,
- při rekonstituci nebo odebrání každé dávky nebyla použita nová sterilní injekční stříkačka a jehla,
- existuje podezření, že částečně použitá injekční lahvička byla kontaminována,
- existují viditelné známky kontaminace, jako je změna vzhledu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1338/005

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. prosince 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 11. srpna 2023

10 DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Dengvaxia na trh v každém členském státě musí držitel registračního rozhodnutí (MAH) nechat schválit obsah a formát edukačního programu, včetně komunikačních médií, způsobu distribuce a dalších aspektů programu, národní kompetentní autoritou.

MAH zajistí, že v každém členském státě, ve kterém bude přípravek Dengvaxia uveden na trh, bude všem zdravotnickým pracovníkům, u kterých se očekává, že by mohli zacházet s přípravkem Dengvaxia, poskytnut následující edukační balíček:

- Edukační materiál pro lékaře

Edukační materiál pro lékaře musí obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručku pro zdravotnické pracovníky

Příručka pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat základní klíčové prvky:

- Že existuje zvýšené riziko závažného a/nebo hospitalizaci vyžadujícího onemocnění dengue po vakcinaci osob bez předchozí infekce virem dengue;
- Že zdravotničtí pracovníci musí před vakcinací zaznamenat předchozí infekci dengue, která musí být posouzena laboratorně potvrzenou anamnézou dengue nebo sérotestováním;
- Zdravotničtí pracovníci si musí být vědomi, že použitý test musí mít adekvátní výkonnost ve smyslu specifity a zkřížené reaktivity, založené na lokální epidemiologii onemocnění.
- Zdravotničtí pracovníci si musí být vědomi časných varovných příznaků dengue.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Prášek (1 dávka) v injekční lahvičce + 0,5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce s 2 samostatnými jehlami.

Prášek (1 dávka) v injekční lahvičce + 0,5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce
Velikost balení 1 nebo 10.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dengvaxia, prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi v předplněné injekční stříkačce
tetraivalentní vakcína proti horečce dengue (živá, atenuovaná)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka (0,5 ml) po rekonstituci obsahuje virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 1, 2, 3, 4 (vivum attenuatum) 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Prášek: esenciální aminokyseliny včetně fenylalaninu, neesenciální aminokyseliny, arginin-hydrochlorid, sacharóza, dihydrát trehalosy, sorbitol, trometamol, močovina, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

Rozpouštědlo: chlorid sodný (0,4%), voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek (1 dávka) v injekční lahvičce + 0,5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce s 2 samostatnými jehlami.

Prášek (1 dávka) v injekční lahvičce + 0,5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce
Velikost balení 1 nebo 10.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání po rekonstituci

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a návod k rekonstituci.

Rekonstituujte přípravek Dengvaxia pomocí přiloženého rozpouštědla.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/YYYY}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem. Chraňte před světlem.
Po rekonstituci okamžitě použijte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU Dengvaxia – prášek (1 dávka) v injekční lahvičce

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Dengvaxia, prášek pro injekci
tetravalentní vakcína proti horečce dengue (živá, atenuovaná)
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/YYYY}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 dávka
1D

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU Dengvaxia – rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (0,5 ml)
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro rekonstituci přípravku Dengvaxia
NaCl (0,4%)

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/YYYY}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 dávka – 0,5 ml
1D

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Prášek (5 dávek) v injekční lahvičce + 2,5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce. Velikost balení 5.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dengvaxia, prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi ve vícedávkovém obalu
tetraivalentní vakcína proti horečce dengue (živá, atenuovaná)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka (0,5 ml) po rekonstituci obsahuje virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 1, 2, 3, 4 (vivum attenuatum) 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Prášek: esenciální aminokyseliny včetně fenylalaninu, neesenciální aminokyseliny, arginin-hydrochlorid, sacharóza, dihydrát trehalosy, sorbitol, trometamol, močovina, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

Rozpouštědlo: chlorid sodný (0,9%), voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek (5 dávek) v injekční lahvičce + 2,5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce
Velikost balení 5.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání po rekonstituci

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a návod k rekonstituci.

Rekonstituuje přípravek Dengvaxia pomocí přiloženého rozpouštědla.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP {MM/YYYY}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem. Chraňte před světlem.

Po rekonstituci použijte do 6 hodin, pokud je přípravek uchováván v chladničce mezi 2 °C a 8 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1338/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Dengvaxia – prášek (5 dávek) v injekční lahvičce****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Dengvaxia, prášek pro injekci
tetravalentní vakcína proti horečce dengue (živá, atenuovaná)
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP {MM/YYYY}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 dávek
5D

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU Dengvaxia – rozpouštědlo v injekční lahvičce (2,5 ml)
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro rekonstituci přípravku Dengvaxia
NaCl (0,9%)

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/YYYY}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 dávek – 2,5 ml
5D

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Dengvaxia, prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi v předplněné injekční stříkačce tetraivalentní vakcína proti horečce dengue (živá, atenuovaná)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vy nebo vaše dítě začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte ji žádné další osobě.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Dengvaxia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude vakcína Dengvaxia podána
3. Jak se vakcína Dengvaxia používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Dengvaxia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Dengvaxia a k čemu se používá

Dengvaxia je vakcína (očkovací látka). Používá se k ochraně Vás nebo Vašeho dítěte před onemocněním „horečka dengue“, způsobeným serotypy 1, 2, 3 a 4 viru dengue. Obsahuje tyto 4 typy viru, které byly oslabeny, takže nemohou způsobit onemocnění.

Vakcína Dengvaxia se podává dospělým, dospívajícím a dětem (od 6 do 45 let), s předchozí infekcí virem dengue potvrzenou testem (viz též body 2 a 3).

Vakcína Dengvaxia se má používat podle oficiálních doporučení.

Jak vakcína účinkuje

Vakcína Dengvaxia stimuluje přirozenou obranyschopnost těla (imunitní systém) a vytváří protilátky, které pomohou chránit před virem, způsobujícím onemocnění dengue, pokud jim tělo bude v budoucnu vystaveno.

Co je dengue a onemocnění dengue?

Dengue je virová infekce, která se šíří bodnutím nakaženým komárem *Aedes*. Virus z infikované osoby se může šířit prostřednictvím komára na jiné osoby, a to po dobu 4 – 5 dnů (maximálně 12 dní) od prvních příznaků. Dengue se nepřenáší přímo z osoby na osobu.

Onemocnění dengue se projevuje příznaky zahrnujícími horečku, bolest hlavy, bolest za očima, bolesti svalů a kloubů, pocit na zvracení (nauzea), zvracení, otok lymfatických uzlin nebo kožní vyrážka. Příznaky obvykle trvají 2 až 7 dní. Můžete také mít horečku dengue, ale nemáte žádné příznaky (tzv. „asymptomatická“ forma).

Někdy může být onemocnění horečka dengue tak těžké, že musíte jít do nemocnice, a ve vzácných případech může způsobit úmrtí.

Těžké onemocnění horečka dengue se může projevit vysokou horečkou a některým z následujících příznaků: silná bolest břicha, přetrvávající zvracení, rychlé dýchání, silné krvácení, krvácení do žaludku, krvácení z dásní, pocit únavy, pocit neklidu, kóma (bezvědomí), záchvaty (křeče) a selhání orgánů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude vakcína Dengvaxia podána

Abyste se ujistili, že vakcína Dengvaxia je vhodná pro Vás nebo Vaše dítě, je důležité informovat svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud se na Vás nebo Vaše dítě vztahují některé z níže uvedených bodů. Pokud je něco, čemu nerozumíte, požádejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o vysvětlení.

Nepoužívejte Vy nebo Vaše dítě vakcínu Dengvaxia:

- jestliže víte, že jste alergický(á) na účinnou látku nebo na kteroukoli další složku vakcíny Dengvaxia (uvedenou v bodě 6).
- jestliže se u Vás v minulosti vyskytla alergická reakce na vakcínu Dengvaxia. Znamky alergické reakce mohou zahrnovat svědivou vyrážku, potíže s dýcháním a otok obličeje a jazyka.
- jestliže máte oslabený imunitní systém (přirozenou obranyschopnost těla). Může to být způsobeno genetickou vadou nebo HIV infekcí
- jestliže užíváte některý z léků, který ovlivňuje imunitní systém (vysoké dávky kortikosteroidů nebo chemoterapie). Váš lékař nepoužije vakcínu Dengvaxia do 4 týdnů od ukončení léčby.
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Upozornění a opatření

Očkování bez předchozí infekce virem dengue může vést ke zvýšenému riziku závažnějšího onemocnění při horečce dengue. To může vést k hospitalizaci, pokud jste později bodnutí komárem nakaženým horečkou dengue.

Před podáním vakcíny Dengvaxia Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra zkontroluje, zda jste Vy nebo Vaše dítě někdy byli nakaženi virem dengue a řekne Vám, zda je třeba provést test.

Před použitím vakcíny Dengvaxia se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud Vy nebo Vaše dítě:

- máte mírnou nebo vysokou horečku nebo akutní onemocnění. Vakcínu Dengvaxia nedostanete, dokud se Vy nebo Vaše dítě neuzdravíte.
- jste někdy měli zdravotní problémy po podání vakcíny. Váš lékař pečlivě zváží rizika a přínos očkování.
- jste někdy omdleli při podání injekce. Po jakékoli injekci s jehlou nebo dokonce před jejím podáním může dojít k mdlobám a někdy k pádům (zejména u mladých lidí).
- jste měli alergickou reakci na latex. Víčko předplněné injekční stříkačky obsahuje derivát latexu, který může vyvolat alergickou reakci.

Cestovatelé

Očkování se nedoporučuje, pokud jste nikdy nežil(a) v oblasti, kde se infekce dengue pravidelně vyskytuje a pokud plánujete cestovat do oblastí s pravidelným výskytem infekce dengue pouze příležitostně.

Důležité informace o poskytnuté ochraně

Stejně jako u všech vakcín, Dengvaxia nemusí chránit každého, kdo byl očkován. I po očkování se nadále musíte chránit před bodnutím komárem.

Po očkování se poraďte s lékařem, pokud se domníváte, že u Vás nebo Vašeho dítěte mohlo dojít k infekci dengue, a objeví se některý z následujících příznaků: vysoká horečka, silná bolest břicha, přetrvávající zvracení, rychlé dýchání, krvácení z dásní, únava, neklid a zvracení krve.

Další ochranná opatření

Je třeba přijmout opatření proti bodnutí komárem. Tato zahrnují používání repelentů proti hmyzu, ochranné oblečení, používání sítí proti hmyzu.

Mladší děti

Vakcína se nesmí podávat dětem mladším 6 let, protože bezpečnost a účinnost vakcíny Dengvaxia nebyla stanovena.

Další léčivé přípravky nebo vakcíny a vakcína Dengvaxia

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech vakcínách nebo lécích, které vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka zejména, pokud užíváte některý z následujících léků:

- léky, které ovlivňují přirozenou obranyschopnost Vašeho těla (imunitní systém), jako jsou vysoké dávky kortikosteroidů nebo chemoterapie. V tomto případě Váš lékař nepoužije vakcínu Dengvaxia do 4 týdnů od ukončení léčby. Je to proto, že vakcína Dengvaxia by nemusela být dostatečně účinná.
- látky nazývané „imunoglobuliny“ nebo krevní produkty obsahující imunoglobuliny, jako je krev nebo krevní plazma. V tomto případě Váš lékař nepoužije vakcínu Dengvaxia do 6 týdnů, nejlépe však po dobu 3 měsíců od ukončení léčby. Je to proto, že vakcína Dengvaxia by nemusela být dostatečně účinná.

Vakcína Dengvaxia může být podána současně s vakcínou proti záškrtu (difterii), tetanu a černému kašli (pertusi) nebo s rekombinantními vakcínami proti lidskému papilomaviru. V případě injekčního podání více než jedné vakcíny současně mají být jednotlivé vakcíny podány do různých míst.

Těhotenství a kojení

Nepoužívejte vakcínu Dengvaxia, pokud Vy nebo Vaše dcera jste těhotné nebo kojíte. Pokud Vy nebo Vaše dcera:

- jste ve věku, kdy můžete otěhotnět, musíte používat účinnou metodu antikoncepce, abyste se vyvarovaly otěhotnění po dobu alespoň jednoho měsíce po každé dávce vakcíny Dengvaxia.
- se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než použijete vakcínu Dengvaxia.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Vakcína Dengvaxia má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Dengvaxia obsahuje fenylalanin, sodík a sorbitol.

Vakcína Dengvaxia obsahuje 41 mikrogramů fenylalaninu v jedné 0,5 ml dávce. Fenylalanin pro Vás může být škodlivý, pokud máte fenylketonurii, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Vakcína Dengvaxia obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné 0,5 ml dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Vakcína Dengvaxia obsahuje 9,38 miligramů sorbitolu v jedné 0,5 ml dávce.

3. Jak se vakcína Dengvaxia používá

Předchozí infekce virem dengue musí být potvrzena testem, jedná se buď o test zdokumentovaný v

lékařské anamnéze nebo o test provedený před očkováním.

Vakcína Dengvaxia je aplikován lékařem nebo zdravotní sestrou jako injekce pod kůži (subkutánní injekce) v horní části paže. Nesmí se aplikovat do cévy.

Vy nebo Vaše dítě dostanete 3 injekce po 0,5 ml – jednu každých 6 měsíců.

- První injekce bude aplikována ve zvolený nebo plánovaný termín.
- Druhá injekce 6 měsíců po první injekci.
- Třetí injekce 6 měsíců po druhé injekci.

Vakcína Dengvaxia se používá podle oficiálních doporučení.

Pokyny pro přípravu vakcíny určené pro lékaře a zdravotnické pracovníky jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

Jestliže Vy nebo Vaše dítě vynecháte injekci vakcíny Dengvaxia

- Jestliže Vy nebo Vaše dítě vynecháte plánovanou injekci, lékař rozhodne, kdy má vynechanou injekci podat. Je důležité, abyste Vy nebo Vaše dítě dodržovali pokyny svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, týkající se následné injekce.
- Pokud zapomenete nebo se nemůžete vrátit k plánované době, poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i vakcína Dengvaxia nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné alergické (anafylaktické) reakce

Pokud se některý z následujících příznaků objeví po opuštění místa, kde Vám nebo Vašemu dítěti byla aplikována injekce, **okamžitě kontaktujte lékaře:**

- problémy s dýcháním
- modrání jazyka nebo rtů
- vyrážka
- otok obličeje nebo hrdla
- nízký krevní tlak způsobující závratě nebo mdloby
- náhlý a vážný pocit nemoci nebo úzkosti s poklesem krevního tlaku způsobující závratě a ztrátu vědomí, rychlý srdeční tep spojený s dýchacími obtížemi.

Tyto známky nebo příznaky (anafylaktické reakce) se obvykle objeví krátce po podání injekce, zatímco Vy nebo vaše dítě jste ještě stále na klinice nebo v lékařské ordinaci. Mohou se také velmi zřídka objevit po podání jakékoli vakcíny (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob).

Další závažné reakce

U některých lidí, kteří nebyli před očkováním nakaženi horečkou dengue, může být zvýšené riziko závažnějšího onemocnění horečkou dengue vyžadujícího hospitalizaci, pokud budou později bodnuti komárem nakaženým virem dengue. Toto zvýšené riziko může být zejména během třetího roku po první injekci.

Další nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky se objevily během studií u dětí, dospívajících a dospělých. Většina nežádoucích účinků se objevila do 3 dnů po aplikaci injekce vakcíny Dengvaxia.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- bolest hlavy
- bolest svalů (myalgie)
- celkový pocit nemoci (malátnost)
- slabost (astenie)
- reakce v místě injekce: bolest a zarudnutí (erytém)
- horečka.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- reakce v místě injekce: podlitina (hematom), otok a svědění (pruritus).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- infekce nosu nebo krku (horní cesty dýchací)
- bolest nebo otok v nose či hrdle (zánět nosohltanu)
- pocit závratě
- bolest v krku (orofaryngeální bolest)
- kašel
- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- vyrážka (kožní výsev)
- bolest krku
- zimnice
- zatvrdnutí kůže v místě injekce (indurace v místě injekce)
- krvácení v místě injekce

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob):

- alergické reakce

Další nežádoucí účinky u dospělých:

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- oteklé lymfatické uzliny (lymfadenopatie)
- sucho v ústech
- bolest kloubů (artralgie)
- teplo v místě injekce
- únava

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících (od 6 do a včetně 17 let věku):

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- příznaky rýmy (rinorea)
- svědivá vyrážka (kopřivka)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Dengvaxia uchovávat

Uchovávejte vakcínu Dengvaxia mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte vakcínu Dengvaxia po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v krabici, aby byla vakcína chráněna před světlem.

Po smíchání (rekonstituci) s přiloženým rozpouštědlem musí být přípravek okamžitě použit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Dengvaxia obsahuje

- Jedna dávka (0,5 ml) po rekonstituci obsahuje virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 1, 2, 3, 4 (vivum attenuatum)** 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀*.
* CCID₅₀: 50% infekční dávka tkáňové kultury
** Připraveno na Vero buňkách rekombinantní DNA technologií. Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organizmy (GMO).
- Dalšími složkami jsou: esenciální aminokyseliny včetně fenylalaninu, neesenciální aminokyseliny, arginin-hydrochlorid, sacharóza, dihydrát trehalosy, sorbitol (E 420), trometamol, močovina, chlorid sodný, voda pro injekci a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný pro úpravu pH.

Jak vakcína Dengvaxia vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína Dengvaxia je prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi. Vakcína Dengvaxia se dodává jako prášek v jednorázové injekční lahvičce a rozpouštědlo v jednorázové předplněné injekční stříkačce (0,5 ml) se 2 samostatnými jehlami nebo bez jehly. Prášek a rozpouštědlo se musí před použitím smísit.

Vakcína Dengvaxia je dostupná v baleních po 1 nebo 10.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Prášek je bílý, homogenní, lyofilizovaný prášek s možným ulpíváním na dně (možný je i koláč prstencového tvaru).

Rozpouštědlo (0,4% roztok chloridu sodného) je čirý a bezbarvý roztok.

Po rozpuštění přiloženým rozpouštědlem je vakcína Dengvaxia čirý, bezbarvý roztok s možnou přítomností bílých až průsvitných částic.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

SANOFI PASTEUR, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, Francie

nebo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Přípavek již není registrován

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r. l. Tel: +39 02 39394275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: +47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tél: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r. l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

- Stejně jako u všech injekčně podávaných vakcín musí být i pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny Dengvaxia vždy k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.
- Vakcína Dengvaxia se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky v jedné stříkačce.
- Vakcína Dengvaxia se za žádných okolností nesmí podávat intravaskulární injekcí.
- Očkování musí být prováděno subkutánní injekcí (s.c.), nejlépe v horní části paže v deltoidní oblasti.
- Synkopa (mdloby) se může objevit po očkování nebo i před očkováním jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je třeba přijmout opatření k předcházení poranění při ztrátě vědomí a zvládnutí těchto stavů.

Rekonstituce a zacházení s jednodávkovým balením

Vakcína Dengvaxia musí být před podáním rekonstituována.

Vakcína Dengvaxia se rekonstruuje přenesením veškerého rozpouštědla (0,4% roztoku chloridu sodného) z dodávané předplněné injekční stříkačky označené modrou barvou do injekční lahvičky se žlutozeleným odtrhovacím víčkem obsahující lyofilizovaný prášek.

1. Pro přenesení rozpouštědla nasadíte sterilní jehlu na předplněnou injekční stříkačku. Jehlu je nutno na stříkačku nasadit pevně, pootočením o čtvrt otáčky.
2. Přeneste celý obsah předplněné injekční stříkačky do injekční lahvičky obsahující prášek.
3. Jemně promíchejte, až se prášek úplně rozpustí.

Suspenze má být před použitím vizuálně zkontrolována. Po rekonstituci je vakcína Dengvaxia čirá, bezbarvá kapalina s možnou přítomností bílých až průsvitných částic (endogenní povahy).

Po kompletním rozpuštění se odebere 0,5 ml dávky rekonstituované suspenze do sterilní injekční stříkačky. Pro aplikaci injekce je třeba injekční stříkačku opatřit novou sterilní jehlou.

Je třeba se vyvarovat kontaktu s dezinfekčními prostředky, protože mohou inaktivovat viry obsažené ve vakcíně.

Po rekonstituci za pomoci rozpouštědla musí být vakcína Dengvaxia použita okamžitě.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Dengvaxia, prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi ve vícedávkovém obalu tetraivalentní vakcína proti horečce dengue (živá, atenuovaná)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vy nebo vaše dítě začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte ji žádné další osobě.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Dengvaxia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude vakcína Dengvaxia podána
3. Jak se vakcína Dengvaxia používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Dengvaxia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Dengvaxia a k čemu se používá

Dengvaxia je vakcína (očkovací látka). Používá se k ochraně Vás nebo Vašeho dítěte před onemocněním „horečka dengue“, způsobeným serotypy 1, 2, 3 a 4 viru dengue. Obsahuje tyto 4 typy viru, které byly oslabeny, takže nemohou způsobit onemocnění.

Vakcína Dengvaxia se podává dospělým, dospívajícím a dětem (od 6 do 45 let), s předchozí infekcí virem dengue potvrzenou testem (viz též body 2 a 3).

Vakcína Dengvaxia se má používat podle oficiálních doporučení.

Jak vakcína účinkuje

Vakcína Dengvaxia stimuluje přirozenou obranyschopnost těla (imunitní systém) a vytváří protilátky, které pomohou chránit před virem, způsobujícím onemocnění dengue, pokud jim tělo bude v budoucnu vystaveno.

Co je dengue a onemocnění dengue?

Dengue je virová infekce, která se šíří bodnutím nakaženým komárem *Aedes*. Virus z infikované osoby se může šířit prostřednictvím komára na jiné osoby, a to po dobu 4-5 dnů (maximálně 12 dní) od prvních příznaků. Dengue se nepřenáší přímo z osoby na osobu.

Onemocnění dengue se projevuje příznaky zahrnujícími horečku, bolest hlavy, bolest za očima, bolesti svalů a kloubů, pocit na zvracení (nauzea), zvracení, otok lymfatických uzlin nebo kožní vyrážka. Příznaky obvykle trvají 2 až 7 dní. Můžete také mít horečku dengue, ale nemáte žádné příznaky (tzv. „asymptomatická“ forma).

Někdy může být onemocnění horečka dengue tak těžké, že musíte jít do nemocnice, a ve vzácných případech může způsobit úmrtí.

Těžké onemocnění horečka dengue se může projevit vysokou horečkou a některým z následujících příznaků: silná bolest břicha, přetrvávající zvracení, rychlé dýchání, silné krvácení, krvácení do žaludku, krvácení z dásní, pocit únavy, pocit neklidu, kóma (bezvědomí), záchvaty (křeče) a selhání orgánů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude vakcína Dengvaxia podána

Abyste se ujistili, že vakcína Dengvaxia je vhodná pro Vás nebo Vaše dítě, je důležité informovat svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud se na Vás nebo Vaše dítě vztahují některé z níže uvedených bodů. Pokud je něco, čemu nerozumíte, požádejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o vysvětlení.

Nepoužívejte Vy nebo Vaše dítě vakcínu Dengvaxia:

- jestliže víte, že jste alergický(á) na účinnou látku nebo na kteroukoli další složku vakcíny Dengvaxia (uvedenou v bodě 6).
- jestliže se u Vás v minulosti vyskytla alergická reakce na vakcínu Dengvaxia. Znamky alergické reakce mohou zahrnovat svědivou vyrážku, potíže s dýcháním a otok obličeje a jazyka.
- jestliže máte oslabený imunitní systém (přirozenou obranyschopnost těla). Může to být způsobeno genetickou vadou nebo HIV infekcí
- jestliže užíváte některý z léků, který ovlivňuje imunitní systém (vysoké dávky kortikosteroidů nebo chemoterapie). Váš lékař nepoužije vakcínu Dengvaxia do 4 týdnů od ukončení léčby.
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Upozornění a opatření

Očkování bez předchozí infekce virem dengue může vést ke zvýšenému riziku závažnějšího onemocnění při horečce dengue. To může vést k hospitalizaci, pokud jste později bodnutí komárem nakaženým horečkou dengue.

Před podáním vakcíny Dengvaxia Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra zkontroluje, zda jste Vy nebo Vaše dítě někdy byli nakaženi virem dengue a řekne Vám, zda je třeba provést test.

Před použitím vakcíny Dengvaxia se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud Vy nebo Vaše dítě:

- máte mírnou nebo vysokou horečku nebo akutní onemocnění. Vakcínu Dengvaxia nedostanete, dokud se Vy nebo Vaše dítě neuzdravíte.
- jste někdy měli zdravotní problémy po podání vakcíny. Váš lékař pečlivě zváží rizika a přínos očkování.
- jste někdy omdleli při podání injekce. Po jakékoli injekci s jehlou nebo dokonce před jejím podáním může dojít k mdlobám a někdy k pádům (zejména u mladých lidí).

Cestovatelé

Očkování se nedoporučuje, pokud jste nikdy nežil(a) v oblasti, kde se infekce dengue pravidelně vyskytuje a pokud plánujete cestovat do oblastí s pravidelným výskytem infekce dengue pouze příležitostně.

Důležité informace o poskytnuté ochraně

Stejně jako u všech vakcín, Dengvaxia nemusí chránit každého, kdo byl očkován. I po očkování se nadále musíte chránit před bodnutím komárem.

Po očkování se poraďte s lékařem, pokud se domníváte, že u Vás nebo Vašeho dítěte mohlo dojít k infekci dengue, a objeví se některý z následujících příznaků: vysoká horečka, silná bolest břicha, přetrvávající zvracení, rychlé dýchání, krvácení z dásní, únava, neklid a zvracení krve.

Další ochranná opatření

Je třeba přijmout opatření proti bodnutí komárem. Tato zahrnují používání repelentů proti hmyzu, ochranné oblečení, používání sítí proti hmyzu.

Mladší děti

Vakcína se nesmí podávat dětem mladším 6 let, protože bezpečnost a účinnost vakcíny Dengvaxia nebyla stanovena.

Další léčivé přípravky nebo vakcíny a vakcína Dengvaxia

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech vakcínách nebo lécích, které vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka zejména, pokud užíváte některý z následujících léků:

- léky, které ovlivňují přirozenou obranyschopnost Vašeho těla (imunitní systém), jako jsou vysoké dávky kortikosteroidů nebo chemoterapie. V tomto případě Váš lékař nepoužije vakcínu Dengvaxia do 4 týdnů od ukončení léčby. Je to proto, že vakcína Dengvaxia by nemusela být dostatečně účinná.
- látky nazývané „imunoglobuliny“ nebo krevní produkty obsahující imunoglobuliny, jako je krev nebo krevní plazma. V tomto případě Váš lékař nepoužije vakcínu Dengvaxia do 6 týdnů, nejlépe však po dobu 3 měsíců od ukončení léčby. Je to proto, že vakcína Dengvaxia by nemusela být dostatečně účinná.

Vakcína Dengvaxia může být podána současně s vakcínou proti záškrtu (difterii), tetanu a černému kašli (pertusi) nebo s rekombinantními vakcínami proti lidskému papilomaviru. V případě injekčního podání více než jedné vakcíny současně mají být jednotlivé vakcíny podány do různých míst.

Těhotenství a kojení

Nepoužívejte vakcínu Dengvaxia, pokud Vy nebo Vaše dcera jste těhotné nebo kojíte. Pokud Vy nebo Vaše dcera:

- jste ve věku, kdy můžete otěhotnět, musíte používat účinnou metodu antikoncepce, abyste se vyvarovaly otěhotnění po dobu alespoň jednoho měsíce po každé dávce vakcíny Dengvaxia.
- se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než použijete vakcínu Dengvaxia.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Vakcína Dengvaxia má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Dengvaxia obsahuje fenylalanin, sodík a sorbitol.

Vakcína Dengvaxia obsahuje 8 mikrogramů fenylalaninu v jedné 0,5 ml dávce. Fenylalanin pro Vás může být škodlivý, pokud máte fenylketonurii, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Vakcína Dengvaxia obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné 0,5 ml dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Vakcína Dengvaxia obsahuje 1,76 miligramů sorbitolu v jedné 0,5 ml dávce.

3. Jak se vakcína Dengvaxia používá

Předchozí infekce virem dengue musí být potvrzena testem, jedná se buď o test zdokumentovaný v lékařské anamnéze nebo o test provedený před očkováním.

Vakcína Dengvaxia je aplikována lékařem nebo zdravotní sestrou jako injekce pod kůži (subkutánní injekce) v horní části paže. Nesmí se aplikovat do cévy.

Vy nebo Vaše dítě dostanete 3 injekce po 0,5 ml – jednu každých 6 měsíců.

- První injekce bude aplikována ve zvolený nebo plánovaný termín.
- Druhá injekce 6 měsíců po první injekci.
- Třetí injekce 6 měsíců po druhé injekci.

Vakcína Dengvaxia se používá podle oficiálních doporučení.

Pokyny pro přípravu vakcíny určené pro lékaře a zdravotnické pracovníky jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

Jestliže Vy nebo Vaše dítě vynecháte injekci vakcíny Dengvaxia

- Jestliže Vy nebo Vaše dítě vynecháte plánovanou injekci, lékař rozhodne, kdy má vynechanou injekci podat. Je důležité, abyste Vy nebo Vaše dítě dodržovali pokyny svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, týkající se následné injekce.
- Pokud zapomenete nebo se nemůžete vrátit k plánované době, poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i vakcína Dengvaxia nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné alergické (anafylaktické) reakce

Pokud se některý z následujících příznaků objeví po opuštění místa, kde Vám nebo Vašemu dítěti byla aplikována injekce, **okamžitě kontaktujte lékaře:**

- problémy s dýcháním
- modrání jazyka nebo rtů
- vyrážka
- otok obličeje nebo hrdla
- nízký krevní tlak způsobující závratě nebo mdloby
- náhlý a vážný pocit nemoci nebo úzkosti s poklesem krevního tlaku způsobující závratě a ztrátu vědomí, rychlý srdeční tep spojený s dýchacími obtížemi.

Tyto známky nebo příznaky (anafylaktické reakce) se obvykle objeví krátce po podání injekce, zatímco Vy nebo vaše dítě jste ještě stále na klinice nebo v lékařské ordinaci. Mohou se také velmi zřídka objevit po podání jakékoli vakcíny (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob).

Další závažné reakce

U některých lidí, kteří nebyli před očkováním nakaženi horečkou dengue, může být zvýšené riziko vážnějšího onemocnění horečkou dengue vyžadujícího hospitalizaci, pokud budou později bodnuti komárem nakaženým virem dengue. Toto zvýšené riziko může být zejména během třetího roku po první injekci.

Další nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky se objevily během studií u dětí, dospívajících a dospělých. Většina nežádoucích účinků se objevila do 3 dnů po aplikaci injekce vakcíny Dengvaxia.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- bolest hlavy

- bolest svalů (myalgie)
- celkový pocit nemoci (malátnost)
- slabost (astenie)
- reakce v místě injekce: bolest a zarudnutí (erytém)
- horečka.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- reakce v místě injekce: podlitina (hematom), otok a svědění (pruritus).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- infekce nosu nebo krku (horní cesty dýchací)
- bolest nebo otok v nose či hrdle (zánět nosohltanu)
- pocit závratě
- bolest v krku (orofaryngeální bolest)
- kašel
- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- vyrážka (kožní výsev)
- bolest krku
- zimnice
- zatvrdnutí kůže v místě injekce (indurace v místě injekce)
- krvácení v místě injekce

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob):

- alergické reakce

Další nežádoucí účinky u dospělých:

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- oteklé lymfatické uzliny (lymfadenopatie)
- sucho v ústech
- bolest kloubů (artralgie)
- teplo v místě injekce
- únava

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících (od 6 do a včetně 17 let věku):

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- příznaky rýmy (rinorea)
- svědivá vyrážka (kopřivka)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Dengvaxia uchovávat

Uchovávejte vakcínu Dengvaxia mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte vakcínu Dengvaxia po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v krabičce, aby byla vakcína chráněna před světlem.

Po smíchání (rekonstituci) s přiloženým rozpouštědlem musí být přípravek použit do 6 hodin, pokud je uchováván při teplotě 2 °C až 8 °C (tj. v chladničce) a chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Dengvaxia obsahuje

- Jedna dávka (0,5 ml) po rekonstituci obsahuje virus chimericus febris flavae denguae serotypus 1, 2, 3, 4 (vivum attenuatum)** 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀*.
* CCID₅₀: 50% infekční dávka tkáňové kultury
** Připraveno na Vero buňkách rekombinantní DNA technologií. Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organizmy (GMO).
- Dalšími složkami jsou: esenciální aminokyseliny včetně fenylalaninu, neesenciální aminokyseliny, arginin-hydrochlorid, sacharóza, dihydrát trehalosy, sorbitol (E 420), trometamol, močovina, chlorid sodný, voda pro injekci a kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný pro úpravu pH.

Jak vakcína Dengvaxia vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína Dengvaxia je prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi. Vakcína Dengvaxia se dodává jako prášek v 5dávkové injekční lahvičce a rozpouštědlo v 5dávkové injekční lahvičce (2,5 ml). Prášek a rozpouštědlo se musí před použitím smíchat.

Vakcína Dengvaxia je dostupná v baleních po 5 (vakcína a rozpouštědlo jsou baleny ve společné krabičce).

Prášek je bílý, homogenní, lyofilizovaný prášek s možným ulpíváním na dně (možný je i koláč prstencového tvaru).

Rozpouštědlo (0,9% roztok chloridu sodného) je čirý, bezbarvý roztok.

Po rozpuštění přiloženým rozpouštědlem je vakcína Dengvaxia čirý, bezbarvý roztok s možnou přítomností bílých až průsvitných částic.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

SANOFI PASTEUR, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, Francie

nebo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Přípavek již není registrován

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r. l. Tel: +39 02 39394275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: +47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tél: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0)1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom(Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

- Stejně jako u všech injekčně podávaných vakcín musí být i pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny Dengvaxia vždy k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.
- Vakcína Dengvaxia se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky v jedné stříkačce.
- Vakcína Dengvaxia se za žádných okolností nesmí podávat intravaskulární injekcí.
- Očkování musí být prováděno subkutánní injekcí (s.c.), nejlépe v horní části paže v deltoidní oblasti.
- Synkopa (mdloby) se může objevit po očkování nebo i před očkováním jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je třeba přijmout opatření k předcházení poranění při ztrátě vědomí a zvládnutí těchto stavů.

Rekonstituce a zacházení s vícedávkovým balením

Vakcína Dengvaxia musí být před podáním rekonstituována.

Vakcína Dengvaxia se rekonstruuje přenesením veškerého rozpouštědla (0,9% roztoku chloridu sodného) z přiložené 5dávkové injekční lahvičky s tmavě šedým odtrhovacím víčkem do injekční lahvičky s 5 dávkami lyofilizovaného prášku s hnědým odtrhovacím víčkem za použití sterilní injekční stříkačky a jehly.

1. Pro přenesení rozpouštědla použijte sterilní injekční stříkačku a jehlu.
2. Do injekční lahvičky obsahující prášek (s hnědým odtrhovacím víčkem) přeneste celý obsah injekční lahvičky s rozpouštědlem (s tmavě šedým odtrhovacím víčkem).
3. Jemně promíchejte, až se prášek úplně rozpustí.

Suspenze má být před použitím vizuálně zkontrolována. Po rekonstituci je vakcína Dengvaxia čirá, bezbarvá kapalina s možnou přítomností bílých až průsvitných částic (endogenní povahy).

Po kompletním rozpuštění se odebere 0,5 ml dávky rekonstituované suspenze do sterilní injekční stříkačky. Pro natažení každé z 5 dávek musí být použita nová sterilní injekční stříkačka a jehla. Doporučená velikost jehly je 23G nebo 25G.

Před každou injekcí má být rekonstituovaná suspenze opět jemně promíchána.

Je třeba se vyvarovat kontaktu s dezinfekčními prostředky, protože mohou inaktivovat viry obsažené ve vakcíně.

Po rekonstituci přiloženým rozpouštědlem se musí vakcína Dengvaxia použít do 6 hodin.

Částečně použité vícedávkové injekční lahvičky musí být uchovávány při teplotě 2 °C až 8 °C (tj. v chladničce) a chráněny před světlem.

Všechny zbývající dávky vakcíny musí být zlikvidovány po ukončení očkování nebo do 6 hodin po rekonstituci, podle toho, co nastane dříve.

Částečně použité vícedávkové injekční lahvičky musí být okamžitě zlikvidovány, pokud:

- nebylo plně dodrženo sterilitu odebrání dávky,
- při rekonstituci nebo odebrání každé dávky nebyla použita nová sterilní injekční stříkačka a jehla,
- existuje podezření, že částečně použitá injekční lahvička byla kontaminována,

- existují viditelné známky kontaminace, jako je změna vzhledu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Přípravek již není registrován