

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

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: (viz bod 4.4)

Fenylalanin.....41 mikrogramů

Sorbitol.....9,38 miligramů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Před rekonstitucí je vakcína 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

Přípravek Dengvaxia se nemá používat u dětí mladších než 6 let věku (viz body 4.4 a 4.8). Bezpečnost a účinnosti u dětí mladších než 6 let nebyla stanovena (viz body 4.8 a 5.1).

Způsob podání

Přípravek Dengvaxia má být podáván pouze u osob, které prodělaly předchozí infekci virem dengue. Předchozí infekci virem dengue je nutno potvrdit testem, který byl buď zdokumentován v lékařské anamnéze pacienta nebo proveden před vakcinací (viz bod 4.4).

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

Nepodávejte intravaskulární injekcí.

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.

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 (mdloby) 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 zvládnán.

Předvaccinační skrýnyng 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 (viz bod 4.2). 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. Předvaccinační 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 očkováných. Po očkování se doporučuje pokračovat v osobní ochraně proti komářím bodnutím.

Přípravek Dengvaxia obsahuje fenylalanin, sodík a sorbitol.

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“.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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).

Použití s jinými vakcínami

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

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).

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou kontracepci během alespoň jednoho měsíce po každé dávce.

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 u osob ve věku od 6 do 45 let, bez ohledu na dengue sérostatus před vakcinací, 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 obvykle mírné až středně závažné a trvaly krátce (0-3 dny).

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

Velmi vzácně byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaktických reakcí.

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: $< 1/10\ 000$

Nežádoucí účinky shromážděné během klinických studií do 28 dnů po kterékoli injekci u osob ve věku 6 až 45 let s podskupinami reaktogenity 1492 dospělých a 4434 dětí a nežádoucí účinky pozorované při komerčním používání jsou uvedeny v **Tabulce 1** pro děti ve věku 6 až 17 let a v **Tabulce 2** pro dospělé ve věku 18 až 45 let.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky z klinických studií a hlášení během komerčního používání u dětí (6 až 17 let věku)

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Infekce horních cest dýchacích
	Vzácné	Nasofaryngitida

Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Alergické reakce včetně anafylaktických reakcí*
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Vzácné	Závrať
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Rinorea Kašel Orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Zvracení
	Vzácné	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vzácné	Vyrážka Kopřivka
	Velmi časté	Myalgie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné	Bolest krku
	Velmi časté	Malátnost Astenie Horečka Reakce v místě injekce (bolest, erytém)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Zduření v místě injekce
	Méně časté	Reakce v místě injekce (pruritus, indurace, krvácení, hematom)
	Vzácné	Zimnice

* Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky z klinických studií a hlášení během komerčního používání u dospělých (18 až 45 let věku)

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Infekce horních cest dýchacích Nazofaryngitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Alergické reakce včetně anafylaktických reakcí*
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Orofaryngeální bolest Kašel
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nauzea Zvracení Sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Myalgie
	Méně časté	Bolest krku Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce Malátnost Astenie
	Časté	Horečka Reakce v místě injekce (erytém, hematom, zduření, svědění)

	Méně časté	Reakce v místě injekce (indurace, teplo) Únava Zimnice
	Vzácné	Krvácení v místě injekce

* Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení.

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 (u dospělých se žádná nevyskytla).

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: J07BX/dosud nepřidělen

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 (viz podrobnosti níže, pododdíl Imunogenita).

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 3** pro studie 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 (s jakýmkoli výchozím sérostatusem).

	CYD14		CYD15		CYD23		Sdružené CYD14+CYD15		Sdružené * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Skupina s vakcínou	Kontrolní 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 studii 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 3**).

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 4** pro podskupinu imunogenity ze studií CYD14, CYD15 a CYD23.

Tabulka 4: 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 vakcínou	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 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 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 5**.

Tabulka 5: 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 6**.

Tabulka 6: 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 7**.

Tabulka 7: 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 studii. 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. Ve studii distribuce a vylučování nedošlo k žádnému uvolňování RNA z přípravku Dengvaxia, a proto nehrozilo žádné riziko šíření do životního prostředí nebo přenosu z vakcín. 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 uchování

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

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

- Prášek (1 dávka) v 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 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 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 Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
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.prosinec 2018

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>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

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 organizmy (GMO).

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

Pomocné látky se známým účinkem: (viz bod 4.4)

Fenylalanin.....8 mikrogramů

Sorbitol.....1,76 miligramů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Před rekonstitucí je vakcína 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

Přípravek Dengvaxia se nemá používat u dětí mladších než 6 let věku (viz body 4.4 a 4.8). Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 6 let nebyla stanovena (viz body 4.8 a 5.1).

Způsob podání

Přípravek Dengvaxia má být podáván pouze jedincům s předchozí infekcí virem dengue. Předchozí infekci dengue je nutné potvrdit testem, buď testem zdokumentovaným v lékařské anamnéze nebo testem provedeným před vakcinací (viz bod 4.4).

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

Nepodávejte intravaskulární injekcí.

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 (mdloby) 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.

Předvaccinační skrýnyng 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 (viz bod 4.2). 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. Předvaccinační 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 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 komářímu bodnutím.

Přípravek Dengvaxia obsahuje fenylalanin, sodík a sorbitol.

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“.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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).

Použití s jinými vakcínami

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

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).

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou kontracepci během alespoň jednoho měsíce po každé dávce.

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 u osob ve věku od 6 do 45 let, bez ohledu na dengue sérostatus před vakcinací, 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 obvykle mírné až středně závažné a trvaly krátce (0-3 dny).

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

Velmi vzácně byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaktických reakcí.

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: $< 1/10\ 000$

Nežádoucí účinky shromážděné během klinických studií do 28 dnů po kterékoli injekci u osob ve věku 6 až 45 let s podskupinami reaktogenity 1492 dospělých a 4434 dětí a nežádoucí účinky pozorované při komerčním používání jsou uvedeny v **Tabulce 1** pro děti ve věku 6 až 17 let a v **Tabulce 2** pro dospělé ve věku 18 až 45 let.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky z klinických studií a hlášení během komerčního používání u dětí (6 až 17 let věku)

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Infekce horních cest dýchacích
	Vzácné	Nasofaryngitida
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Alergické reakce včetně anafylaktických reakcí*

Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Vzácné	Závrať
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Rinorea Kašel Orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Zvracení
	Vzácné	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
	Vzácné	Vyrážka Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Myalgie
	Vzácné	Bolest krku
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Malátnost Astenie Horečka Reakce v místě injekce (bolest, erytém)
	Časté	Zduření v místě injekce
	Méně časté	Reakce v místě injekce (pruritus, indurace krvácení, hematom)
	Vzácné	Zimnice

* Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky z klinických studií a hlášení během komerčního používání u dospělých (18 až 45 let věku)

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Infekce horních cest dýchacích Nazofaryngitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Alergické reakce včetně anafylaktických reakcí*
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Orofaryngeální bolest Kašel
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nauzea Zvracení Sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Myalgie
	Méně časté	Bolest krku Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce Malátnost Astenie
	Časté	Horečka Reakce v místě injekce (erytém, hematom, zduření, svědění)
	Méně časté	Reakce v místě injekce (indurace, teplo)

		Únava Zimnice
	Vzácné	Krvácení v místě injekce

* Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení.

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 (u dospělých se žádná nevyskytla).

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

Podskupina reaktogenity u subjektů mladších 6 let věku zahrnuje 2192 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 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: J07BX/dosud nepřidělen

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 (viz podrobnosti níže, pododdíl Imunogenita).

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 očkovanych 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 výchozím sérostatus) jsou uvedeny v **Tabulce 3** pro studie CYD14, CYD15 a CYD23.

Tabulka 3: 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 vaccínou	Kontrolní skupina	Skupina s vaccínou	Kontrolní skupina	Skupina s vaccínou	Kontrolní skupina	Skupina s vaccínou	Kontrolní skupina	Skupina s vaccínou	Kontrolní 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 studii 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 3**).

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 4** pro podskupinu imunogenity ze studií CYD14, CYD15 a CYD23.

Tabulka 4: 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 vaccínou	Kontrolní skupina	Skupina s vaccínou	Kontrolní skupina	Skupina s vaccínou	Kontrolní skupina	Skupina s vaccínou	Kontrolní skupina	Skupina s vaccínou	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 titer PRNT50 ≥ 10 [1/ředění](nižší limit kvantifikace, LLOQ) proti alespoň jednomu sérotypu.

- Dengue séronegativita, pokud je titer 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 5**.

Tabulka 5: 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 6**.

Tabulka 6: 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 7**.

Tabulka 7: 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 studii. 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. Ve studii distribuce a vylučování nedošlo k žádnému uvolňování RNA z přípravku Dengvaxia, a proto nehrozilo žádné riziko šíření do životního prostředí nebo přenosu z vakcín. 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 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 (5 dávek) v lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (halobutyl) a odtrhovacím víčkem (aluminium, propylén) + 2,5 ml rozpouštědla v 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 lahvičky obsahující prášek (s hnědým odtrhovacím víčkem) přeneste celý obsah 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 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 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 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 Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francie

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1338/005

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12.prosince 2018

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>.

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.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

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 faebri 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

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 Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, 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

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

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

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

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 Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, 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 BRILLOVĚ 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
tetraivalentní vakcína proti horečce dengue (živá, atenuovaná)
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

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

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 dávek – 2,5 ml
5D

6. JINÉ

B.PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

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

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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 přípravek Dengvaxia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Dengvaxia používat
3. Jak se přípravek Dengvaxia používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dengvaxia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Dengvaxia a k čemu se používá

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

Přípravek 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).

Přípravek Dengvaxia se má používat podle oficiálních doporučení.

Jak vakcína účinkuje

Přípravek Dengvaxia stimuluje přirozenou obranyschopnost těla (imunitní systém) a vytváří protilátky, které pomohou chránit před viry, způsobujícími 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 Vy nebo Vaše dítě začnete přípravek Dengvaxia používat

Abyste se ujistili, že přípravek Dengvaxia je vhodný 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 přípravek Dengvaxia:

- jestliže víte, že jste alergický(á) na účinnou látku nebo na kteroukoli další složku přípravku Dengvaxia (uvedenou v bodě 6).
- jestliže se u Vás v minulosti vyskytla alergická reakce na přípravek 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 přípravek Dengvaxia do 4 týdnů od ukončení léčby.
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Upozornění a opatření

Pokud jste Vy nebo Vaše dítě nebyli před očkováním nakaženi virem dengue, můžete mít zvýšené riziko závažnějšího onemocnění při horečce dengue, které může vést k hospitalizaci, pokud jste později bodnut komárem nakaženým horečkou dengue.

Před podáním přípravku 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 přípravku 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, přípravků 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

Dětem mladším 6 let se vakcína nesmí podávat.

Další léčivé přípravky nebo vakcíny a přípravek 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 přípravek Dengvaxia do 4 týdnů od ukončení léčby. Je to proto, že přípravek Dengvaxia by nemusel být dostatečně účinný.
- látky nazývané „imunoglobuliny“ nebo krevní produkty obsahující imunoglobuliny, jako je krev nebo krevní plazma. V tomto případě Váš lékař nepoužije přípravek Dengvaxia do 6 týdnů, nejlépe však po dobu 3 měsíců od ukončení léčby. Je to proto, že přípravek Dengvaxia by nemusel být dostatečně účinný.

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 přípravek 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 přípravku Dengvaxia.
- se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než použijete přípravek Dengvaxia.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Dengvaxia obsahuje fenylalanin, sodík a sorbitol.

Přípravek 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.

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

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

3. Jak se přípravek 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.

Přípravek 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.

Přípravek 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 přípravku 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, poradte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

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

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek 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 přípravku 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), zduření 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 přípravek Dengvaxia uchovávat

Uchovávejte přípravek Dengvaxia mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek 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 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 přípravek 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 přípravek Dengvaxia vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Dengvaxia je prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi. Přípravek 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.

Přípravek Dengvaxia je dostupný 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 přípravek Dengvaxia čirý, bezbarvý roztok s možnou přítomností bílých až průsvitných částic.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, 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:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi Pasteur divize vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r. l. Tel: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Genzyme Europe B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα sanofi-aventis AEBE Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r. l. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

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 přípravku Dengvaxia vždy k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.
- Přípravek Dengvaxia se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky v jedné stříkačce.
- Přípravek 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 jednorázovou dávkou

Přípravek Dengvaxia musí být před podáním 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 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 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.

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

Po rekonstituci za pomoci rozpouštědla musí být přípravek Dengvaxia použit 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)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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 přípravek Dengvaxia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Dengvaxia používat
3. Jak se přípravek Dengvaxia používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dengvaxia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Dengvaxia a k čemu se používá

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

Přípravek 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).

Přípravek Dengvaxia se má používat podle oficiálních doporučení.

Jak vakcína účinkuje

Přípravek Dengvaxia stimuluje přirozenou obranyschopnost těla (imunitní systém) a vytváří protilátky, které pomohou chránit před viry, způsobujícími 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 Vy nebo Vaše dítě začnete přípravek Dengvaxia používat

Abyste se ujistili, že přípravek Dengvaxia je vhodný 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 přípravek Dengvaxia:

- jestliže víte, že jste alergický(á) na účinnou látku nebo na kteroukoli další složku přípravku Dengvaxia (uvedenou v bodě 6).
- jestliže se u Vás v minulosti vyskytla alergická reakce na přípravek 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 přípravek Dengvaxia do 4 týdnů od ukončení léčby.
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Upozornění a opatření

Pokud jste Vy nebo Vaše dítě nebyli před očkováním nakaženi virem dengue, můžete mít zvýšené riziko závažnějšího onemocnění při horečce dengue, které může vést k hospitalizaci, pokud jste později bodnut komárem nakaženým horečkou dengue.

Před podáním přípravku 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 přípravku 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, přípravek Dengvaxia nemusí chránit každého, kdo byl očkovan. 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

Dětem mladším 6 let se vakcína nesmí podávat.

Další léčivé přípravky nebo vakcíny a přípravek 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 přípravek Dengvaxia do 4 týdnů od ukončení léčby. Je to proto, že přípravek Dengvaxia by nemusel být dostatečně účinný.
- látky nazývané „imunoglobuliny“ nebo krevní produkty obsahující imunoglobuliny, jako je krev nebo krevní plazma. V tomto případě Váš lékař nepoužije přípravek Dengvaxia do 6 týdnů, nejlépe však po dobu 3 měsíců od ukončení léčby. Je to proto, že přípravek Dengvaxia by nemusel být dostatečně účinný.

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 přípravek 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 přípravku Dengvaxia.
- se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než použijete přípravek Dengvaxia.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Dengvaxia obsahuje fenylalanin, sodík a sorbitol.

Přípravek 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.

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

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

3. Jak se přípravek 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.

Přípravek 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.

Přípravek 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 přípravku 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 přípravek 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 přípravku 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), zduření 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 přípravek Dengvaxia uchovávat

Uchovávejte přípravek Dengvaxia mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek 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 příloženým 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 přípravek 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 přípravek Dengvaxia vypadá a co obsahuje toto balení

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

Přípravek Dengvaxia je dostupný 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 příloženým rozpouštědlem je přípravek Dengvaxia čirý, bezbarvý roztok s možnou přítomností bílých až průsvitných částic.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, 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:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r. l. Tel: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Genzyme Europe B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-aventis AEBE Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom(Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

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 přípravku Dengvaxia vždy k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.
- Přípravek Dengvaxia se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky v jedné stříkačce.
- Přípravek 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

Přípravek Dengvaxia musí být před podáním rekonstituován.

Přípravek 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 lahvičky obsahující prášek (s hnědým odtrhovacím víčkem) přeneste celý obsah 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.

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

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

Částečně použité vícedávkové 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 lahvičky musí být okamžitě zlikvidovány, pokud:

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