

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA



1. NAZIV LIJEKA

Dengvaxia, prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki četverovalentno cjepivo protiv denge (živo, atenuirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Kimerički virus žute groznice/denge serotipa 1 (živi, atenuirani) *..... 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ po dozi**
Kimerički virus žute groznice/denge serotipa 2 (živi, atenuirani) *..... 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ po dozi**
Kimerički virus žute groznice/denge serotipa 3 (živi, atenuirani) *..... 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ po dozi**
Kimerički virus žute groznice/denge serotipa 4 (živi, atenuirani) *..... 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ po dozi**

*Proizveden u Vero stanicama tehnologijom rekombinantne DNK. Ovo cjepivo sadrži genetički modificirane organizme (GMO).

**CCID₅₀: količina virusa kojom se zarazi 50% stanične kulture.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom (vidjeti dio 4.4):

Fenilalanin.....41 mikrogram

Sorbitol.....9,38 miligrama

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

Prije rekonstitucije cjepivo je bijeli, homogeni, liofilizirani prašak koji na dnu može biti uvučen (može imati oblik prstenastog kolačića).

Otapalo je bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dengvaxia je indicirana za sprječavanje dengubolesti uzrokovane virusom denge serotipa 1, 2, 3 i 4 u osoba u dobi od 6 do 45 godina kojima je testiranjem potvrđena prethodna infekcija virusom denge (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Cjepivo Dengvaxia treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Djeca i odrasli u dobi od 6 do 45 godina

Raspored cijepljenja sastoji se od 3 injekcije kojima se primjenjuje po jedna rekonstituirana doza (0,5 ml) u razmacima od 6 mjeseci.

Docjepljivanje

Nije utvrđena dodatna korist docjepljivanja, kao niti odgovarajuće vrijeme za primjenu. Trenutno dostupni podaci nalaze se u dijelu 5.1.

Pedijatrijska populacija u dobi ispod 6 godina

Dengvaxia se ne smije primijeniti u djece mlađe od 6 godina (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Sigurnost i djelotvornost cjepiva u djece mlađe od 6 godina nisu utvrđene (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Način primjene

Dengvaxia se smije primijeniti samo u osoba koje su prethodno bile zaraženi virusom denge. Prethodna infekcija virusom denge mora se potvrditi testom dokumentiranim u povijesti bolesti ili provedenim prije cijepljenja (vidjeti dio 4.4).

Cjepivo treba primijeniti supkutanom injekcijom, najbolje u deltoidni mišić nadlaktice.

Ne smije se primijeniti intravaskularnom injekcijom.

Za upute o rekonstituciji cjepiva Dengvaxia prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili preosjetljivost nakon prethodne primjene cjepiva Dengvaxia ili nekog drugog cjepiva koje ima iste sastojke.
- Osobe s urođenom ili stečenom stanično posredovanom imunodeficijencijom, uključujući one koje su primale imunosupresijske terapije kao što su kemoterapija ili visoke doze sistemskih kortikosteroida (npr. prednizon u dozi od 20 mg ili 2 mg/kg tijekom 2 tjedna ili više) unutar 4 tjedna prije cijepljenja.
- Osobe sa simptomatskom HIV infekcijom ili asimptomatskom HIV infekcijom praćenom dokazima narušene funkcije imunskog sustava.
- Trudnice (vidjeti dio 4.6).
- Dojilje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Uvijek mora biti odmah dostupno odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Zatvarač vrha napunjene štrcaljke sadrži prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može uzrokovati alergijske reakcije u osoba osjetljivih na lateks.

Interkurentna bolest

Primjena cjepiva Dengvaxia mora se odgoditi u osoba koje imaju umjerenu do tešku febrilnu ili akutnu bolest.

Sinkopa

Nakon ili čak prije bilo kojeg cijepljenja može doći do sinkope (nesvjestice) kao psihogenog odgovora na injekciju iglom. Važno je da postoje utvrđene procedure za sprječavanje ozljeda pri padu i zbrinjavanje sinkopa.

Probir osoba s prethodnom infekcijom virusom denge prije cijepljenja

Cjepivo se ne smije primijeniti u osoba koje prethodno nisu bile zaražene virusom denge jer je tijekom dugoročnog praćenja u sklopu pivotalnih kliničkih ispitivanja opažen povećan rizik od hospitalizacije zbog denge i klinički težak oblik bolesti u cijepljenih osoba koje prethodno nisu bile zaražene (vidjeti dio 4.8).

Ako prethodna infekcija virusom denge nije dokumentirana, neophodno ju je prije cijepljenja potvrditi testiranjem (vidjeti dio 4.2). Kako bi se izbjeglo cijepljenje osoba s lažno pozitivnim nalazima, u skladu sa službenim preporukama smiju se koristiti samo metode testiranja odgovarajućih izvedbenih značajki u smislu specifičnosti i križne reaktivnosti na temelju lokalne epidemiologije bolesti.

U područjima koja se ne smatraju endemskima ili okruženjima s niskim stupnjem prijenosa, primjena cjepiva mora se ograničiti na osobe za koje postoji velika vjerojatnost da će u budućnosti biti izloženi virusu denge.

Što je manji udio osoba s ispravnim seropozitivnim nalazima, veći je rizik od lažno seropozitivnih nalaza s bilo kojim testom koji se koristi za određivanje serostatusa virusa denga. Stoga testiranje prije cijepljenja i cijepljenje moraju biti ograničeni na osobe za koje postoji velika vjerojatnost da su prethodno bile zaražene virusom denge (npr. osobe koje su prethodno živjele ili su stalno boravile u endemskim područjima). Cilj je smanjiti rizik od lažno pozitivnog testa.

Posebne populacije

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom najmanje mjesec dana nakon svake doze (vidjeti dio 4.6)

Putnici

Nema kliničkih podataka koji bi poduprli cijepljenje osoba koje ne žive u endemskim područjima i za koje postoji mala vjerojatnost da su prethodno bile zaražene virusom denge, te koji samo povremeno putuju u endemska područja, pa se cijepljenje tih osoba ne preporučuje.

Zaštita

Zaštitni imunosni odgovor nakon primjene cjepiva Dengvaxia možda se neće postići u svih cijepljenih osoba. Preporučuje se nastaviti poduzimati osobne mjere zaštite od uboda komaraca i nakon cijepljenja.

Dengvaxia sadrži fenilalanin, natrij i sorbitol

Dengvaxia sadrži 41 mikrogram fenilalanina u jednoj dozi od 0,5 ml. Fenilalanin može biti štetan za osobe s fenilketonurijom, rijetkim genetskim poremećajem kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Dengvaxia sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po 0,5 ml doze, tj. zanemarive količine natrija.

Dengvaxia sadrži 9,38 miligrama sorbitola u jednoj dozi od 0,5 ml.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U osoba koje se liječe imunoglobulinima ili krvnim pripravcima koji sadrže imunoglobuline, kao što su krv ili plazma, preporučuje se pričekati najmanje 6 tjedana, a po mogućnosti 3 mjeseca nakon završetka liječenja da bi se primijenila Dengvaxia, kako bi se izbjegla neutralizacija atenuiranih virusa sadržanih u cjepivu.

Dengvaxia se ne smije primijeniti osobama koje su primile imunosupresijske terapije, kao što su kemoterapija ili visoke doze sistemskih kortikosteroida, unutar 4 tjedna prije cijepljenja (vidjeti dio 4.3).

Primjena s drugim cjepivima

Dengvaxia je ocijenjena u jednom kliničkom ispitivanju istodobne primjene s cjepivom Tdap (cjepivo koje sadrži toksoid tetanusa, reducirani toksoid difterije i nestanični hripavac, adsorbirano) (629 ispitanika u dobi od 9 do 60 godina seropozitivnih na virus denge na početku ispitivanja). Postignuta je inferiornost humoralnog imunskog odgovora na sve antigene iz cjepiva Tdap primjenjenog kao *booster* Tdap u istodobno primijenjenu prvu dozu cjepiva Dengvaxia, u usporedbi s primjenom ovih cjepiva sekvencijalno (jedan nakon drugog uz vremenski razmak), što je izmjereno 28 dana nakon primjene *booster* Tdap u ispitanika seropozitivnih na virus denge. U ispitanika seropozitivnih na virus denge, prva doza cjepiva Dengvaxia izazvala je sličan imunski odgovor (u smislu geometrijske srednje vrijednosti titara (GMT) i stopa seropozitivnosti) na sva 4 serotipa virusa denge i u skupini kod kojih su *booster* Tdap i prva doza cjepiva Dengvaxia primijenjeni istodobno, kao i u skupini kod kojih su primijenjeni sekvencijalno.

Dengvaxia je ocijenjena u dva klinička ispitivanja s dvovalentnim i četverovalentnim cjepivima protiv HPV-a (rekombinantno cjepivo protiv humanog papilomavirusa) (305 ispitanika u dobi od 9 do 14 godina seropozitivnih na virus denge na početku ispitivanja, te 197 ispitanika u dobi od 9 do 13 godina seropozitivnih na virus denge na početku ispitivanja). Neinferiornost humoralnog imunskog odgovora na dvovalentna i četverovalentna cjepiva protiv HPV-a/cjepivo Dengvaxia 28 dana nakon posljednje injekcije nije se mogla utvrditi zbog ograničenog broja ispitanika kod kojih je ocjenjivanje bilo moguće. Analize imunogenosti u skupini s istodobnom primjenom cjepiva, kao i u skupini sa sekvencijalnom primjenom, bile su isključivo deskriptivne.

Dvovalentno cjepivo protiv HPV-a pokazalo je slične geometrijske srednje vrijednosti titara u skupini s istodobnom primjenom cjepiva kao i u sredini sa sekvencijalnom primjenom, a omjeri GMT-a između skupina (istodobna/sekvencijalna primjena) bili su blizu 1 i za HPV-16, kao i za HPV-18. Omjeri GMT-a između skupina (istodobna/sekvencijalna primjena) bili su blizu 1 za sva 4 serotipa virusa denge.

Za četverovalentno cjepivo protiv HPV-a, omjeri GMT-a između skupina (istodobna/sekvencijalna primjena) bili su blizu 1 za HPV-6 i oko 0,80 za HPV-11, HPV-16 i HPV-18. Omjeri GMT-a između skupina (istodobna/sekvencijalna primjena) bili su blizu 1 za serotipove 1 i 4, te blizu 0,80 za serotipove 2 i 3.

Klinički značaj ovih opažanja nije poznat.

Nije bilo dokaza o povećanju stope reaktogenosti ili promjeni sigurnosnog profila cjepiva kada su cjepivo Tdap ili cjepivo protiv HPV-a primijenjeni istodobno s cjepivom Dengvaxia u bilo kojem od ovih ispitivanja.

Ako se Dengvaxia treba primijeniti istodobno s drugim cjepivom koje se primjenjuje injiciranjem, cjepiva se uvijek trebaju primijeniti na različitim mjestima injiciranja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakve izravne ni neizravne toksične učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Podaci o primjeni cjepiva Dengvaxia u trudnica su ograničeni. Ti podaci nisu dostatni za donošenje zaključka o nepostojanju mogućih učinaka cjepiva Dengvaxia na trudnoću, razvoj zametka i ploda, porod i postnatalni razvoj.

Budući da je Dengvaxia živo atenuirano cjepivo, njegova je primjena kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom najmanje mjesec dana nakon svake doze.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakve izravne ni neizravne štetne učinke na laktaciju.

Podaci o izlučivanju virusa denge u majčino mlijeko vrlo su ograničeni.

Osim toga, budući da je Dengvaxia živo atenuirano cjepivo i da su podaci o primjeni u dojilja nakon stavljanja cjepiva na tržište vrlo ograničeni, primjena cjepiva Dengvaxia tijekom dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nisu provedena specifična ispitivanja učinaka na plodnost.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakve štetne učinke na plodnost ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dengvaxia malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće reakcije prijavljene u ispitanika u dobi od 6 do 45 godina, neovisno o serološkom statusu za virus denge prije cijepljenja, bile su glavobolja (51%), bol na mjestu injiciranja (49%), malaksalost (41%), mialgija (41%), astenija (32%) i vrućica (14%).

Nuspojave su se javile unutar 3 dana nakon cijepljenja, osim vrućice, koja nastupa unutar 14 dana nakon injekcije. Nuspojave su obično bile blage do umjerene težine te kratkotrajne (0 - 3 dana).

Sistemske nuspojave obično su se rjeđe javljale nakon druge i treće injekcije cjepiva Dengvaxia nego nakon prve injekcije.

Vrlo su rijetko prijavljene alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije.

Sveukupno su iste nuspojave opažene i u ispitanika seropozitivnih na virus denge, ali uz manju učestalost.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$

Vrlo rijetko: ($< 1/10\ 000$)

Nuspojave prikupljene unutar 28 dana nakon bilo koje injekcije primijenjene tijekom kliničkih ispitivanja u osoba u dobi od 6 do 45 godina, u podskupini od 1492 odraslih ispitanika i 4434 djece kod kojih se ocjenjivala reaktogenost, te nuspojave opažene nakon stavljanja cjepiva na tržište navedene su u **Tablica 1** za djecu u dobi od 6 do 17 godina te u **Tablica 2** za odrasle u dobi od 18 do 45 godina.

Tablica 1: Nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima i nuspojave prijavljene nakon stavljanja cjepiva na tržište u djece (6 - 17 godina)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	manje često	infekcija gornjih dišnih putova
	rijetko	nazofaringitis
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo rijetko	alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije*
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	rijetko	omaglica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	rijetko	rinoreja kašalj bol u usnoj šupljini i ždrijelu
Poremećaji probavnog sustava	manje često	povraćanje
	rijetko	mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
	rijetko	osip urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija
	rijetko	bol u vratu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	malaksalost astenija vrućica bol na mjestu injiciranja (bol, eritem)
	često	oticanje na mjestu injiciranja
	manje često	reakcije na mjestu injiciranja (pruritus, otvrdnuće, krvarenje, hematoma)
	rijetko	zimica

*Spontano prijavljene nuspojave.

Tablica 2: Nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima i nuspojave prijavljene nakon stavljanja cjepiva na tržište u odraslih (18 - 45 godina)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	manje često	infekcija gornjih dišnih putova nazofaringitis
Poremećaji krvi i limfnog tkiva	manje često	limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo rijetko	alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije*
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	manje često	bol u usnoj šupljini i ždrijelu kašalj
Poremećaji probavnog sustava	manje često	mučnina povraćanje suha usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija
	manje često	bol u vratu artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu injiciranja malaksalost astenija
	često	vrućica reakcije na mjestu injiciranja (eritem, hematoma, oticanje, pruritus)
	manje često	reakcije na mjestu injiciranja (otvrdnuće, toplina) umor zimica
	rijetko	krvarenje na mjestu injiciranja

*Spontano prijavljene nuspojave.

Podaci o hospitalizaciji i/ili klinički teškom obliku denga groznice tijekom dugoročnog praćenja sigurnosti

U eksploracijskoj analizi podataka prikupljenih tijekom dugoročnog praćenja nakon prve injekcije u tri ispitivanja djelotvornosti opažen je povećan rizik od hospitalizacije zbog denge, uključujući klinički težak oblik bolesti (najčešće denga hemoragijsku groznicu 1. ili 2. stupnja [SZO 1997.]) u cijepljenika koji prethodno nisu bili zaraženi virusom denge. Podaci prikupljeni u pivotalnim kliničkim ispitivanjima pokazuju da tijekom razdoblja od 6 godina, među ispitanicima koji prethodno nisu bili zaraženi virusom denge rizik od teškog oblika denge povećan je u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina koji su primili cjepivo Dengvaxia nego u necijepljenih ispitanika iz iste dobne skupine. Procjene iz analize dugoročnih podataka ukazuju na to da je pojava povećanog rizika uglavnom nastupila tijekom 3. godine nakon prve injekcije.

Taj povećan rizik nije primijećen u osoba koje su prethodno bile zaražene virusom denge (vidjeti dio 5.1)

Pedijatrijska populacija

Podaci za djecu i adolescente u dobi od 6 do 17 godina

U pedijatrijskoj su populaciji vrućica i eritem na mjestu injiciranja opaženi učestalije (vrlo često) nego u odraslih (često).

Urtikarija (rijetko) je prijavljena samo u ispitanika u dobi od 6 do 17 godina (ne i u odraslih).

Podaci za djecu mlađu od 6 godina, tj. osobe izvan dobnog raspona za koji je cjepivo indicirano

Podskupina ispitanika mlađih od 6 godina u kojih se ocjenjivala reaktogenost uključivala je 2192 osobe: 1287 ispitanika mlađih od 2 godine i 905 ispitanika u dobi od 2 do 5 godina.

U usporedbi s ispitanicima starijima od 6 godina, u ispitanika u dobi od 2 do 5 godina češće je prijavljeno oticanje na mjestu injiciranja (učestalost: vrlo često) te su prijavljene dodatne nuspojave (učestalost: manje često): makulopapularni osip i smanjen tek.

Podaci o dugoročnom praćenju sigurnosti u ispitanika u dobi od 2 do 5 godina koji prethodno nisu bili zaraženi virusom denge pokazali su povećan rizik od denga bolesti koja zahtijeva hospitalizaciju, uključujući klinički težak oblik denge, u cijepljenih ispitanika u odnosu na necijepljene (vidjeti dio 4.4).

Najčešće nuspojave prijavljene nakon bilo koje injekcije cjepiva Dengvaxia u ispitanika mlađih od 2 godine bile su vrućica, razdražljivost, gubitak teka, neuobičajen plač i osjetljivost na dodir na mjestu injiciranja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BX/ nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Dengvaxia sadrži žive atenuirane viruse. Virusi se nakon primjene repliciraju lokalno te potiču razvoj neutralizirajućih protutijela i stanično posredovanih imunskih odgovora protiv četiri serotipa virusa denge (za više informacija vidjeti odlomak 'Imunogenost' u nastavku).

Klinička djelotvornost

Klinička djelotvornost cjepiva Dengvaxia ocjenjivala se u 3 ispitivanja: jednom potpornom ispitivanju djelotvornosti faze Ib (CYD23) provedenom u Tajlandu i dvama velikim pivotalnim ispitivanjima djelotvornosti faze III – ispitivanju CYD14, provedenom u Aziji (Indonezija, Malezija, Filipini, Tajland, Vijetnam) i ispitivanju CYD15, provedenom u Latinskoj Americi (Brazil, Kolumbija, Honduras, Meksiko, Portoriko).

U ispitivanju faze IIb ukupno su 4002 ispitanika u dobi od 4 do 11 godina bila randomizirana za primanje cjepiva Dengvaxia ili kontrolnog cjepiva, neovisno o tome jesu li prethodno bili zaraženi virusom denge. Od ukupnog broja ispitanika, 3285 ispitanika bilo je u dobi od 6 do 11 godina (2184 u skupini koja je primila cjepivo i 1101 u kontrolnoj skupini).

U dvama pivotalnim ispitivanjima faze III (CYD14 i CYD15) ukupno je približno 31 000 ispitanika u dobi od 2 do 16 godina bila randomizirana za primanje cjepiva Dengvaxia ili placebo, neovisno o tome jesu li prethodno bili zaraženi virusom denge. Od ukupnog broja ispitanika, 19 107 ispitanika koji su primili cjepivo Dengvaxia (5193 u ispitivanju CYD14 i 13 914 u ispitivanju CYD15) te 9538 ispitanika koji su primili placebo (2598 u ispitivanju CYD14 i 6940 u ispitivanju CYD15) bilo je u dobi od 6 do 16 godina.

Na početku ispitivanja CYD14 i CYD15, seroprevalencija virusa denge u cjelokupnoj populaciji na ispitivačkim mjestima kretala se u rasponu od 52,8% do 81,1% u ispitivanju CYD14 (azijsko-pacifička regija) te od 55,7% do 92,7% u ispitivanju CYD15 (Latinska Amerika).

Djelotvornost se ocjenjivala tijekom 25-mjesečne aktivne faze, u kojoj je nadzor bio osmišljen tako da se maksimizira otkrivanje svih slučajeva simptomatske virološki potvrđene denge (engl. *virologically confirmed dengue*, VCD), neovisno o njihovoj težini. Aktivno otkrivanje slučajeva simptomatske denge započelo je na dan primjene prve injekcije, a trajalo je do isteka 13 mjeseci nakon treće injekcije.

Za primarnu mjeru ishoda, incidencija simptomatskih slučajeva VCD-a tijekom 12-mjesečnog razdoblja koje je započelo 28 dana nakon treće injekcije uspoređivala se između skupine koja je primila cjepivo i kontrolne skupine.

Eksploracijske analize djelotvornosti cjepiva prema serološkom statusu za virus denge, utvrđenom neutralizacijskim testom smanjenja broja plakova (engl. *plaque reduction neutralization test*, PRNT50) na početku ispitivanja (prije prve injekcije), provedene su u podskupini za ocjenu imunogenosti, koju je činilo po 2000 ispitanika u ispitivanjima CYD14 i CYD15 te 300 ispitanika u ispitivanju CYD23. Od 2580 ispitanika u dobi od 6 do 16 godina u toj podskupini (približno 80%) koji su na početku ispitivanja bili seropozitivni na virus denge, 1729 ispitanika primila su cjepivo (656 u ispitivanju CYD14 i 1073 u ispitivanju CYD15), a njih 851 placebo (339 u ispitivanju CYD14 i 512 u ispitivanju CYD15) (vidjeti i odlomak 'Imunogenost' u nastavku).

Podaci o kliničkoj djelotvornosti za ispitanike u dobi od 6 do 16 godina u endemskim područjima, neovisno o serološkom statusu na početku ispitivanja

Rezultati za djelotvornost cjepiva prema primarnoj mjeri ishoda (simptomatski slučajevi VCD-a koji su se javili tijekom 25-mjesečnog razdoblja nakon prve doze) u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina (neovisno o serološkom statusu na početku ispitivanja) prikazani su u **Tablica 3** za ispitivanja CYD14, CYD15 i CYD23.

Tablica 3: Djelotvornost cjepiva protiv simptomatskih slučajeva VCD-a uzrokovanog bilo kojim od 4 serotipa tijekom 25-mjesečnog razdoblja nakon prve doze u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina (neovisno o serološkom statusu na početku ispitivanja)

	CYD14		CYD15		CYD23		Objedinjeni podaci CYD14+CYD15		Objedinjeni podaci* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina
Slučajevi / osoba-godina	166/ 10 352	220/ 5039	227/ 26 883	385/ 13 204	62/ 4336	46/ 2184	393/ 37 235	605/ 18 243	455/ 41 571	651/ 20 427
Djelotvornost cjepiva, % (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: broj ispitanika po ispitivanju

Slučajevi: broj ispitanika s najmanje jednom epizodom simptomatske virološki potvrđene denge u promatranom razdoblju.

Osoba-godina: ukupno vrijeme pod rizikom (u godinama) za ispitanike tijekom razdoblja ispitivanja.

CI: interval pouzdanosti.

*Objedinjene rezultate iz ispitivanja CYD14, CYD15 i CYD23 treba tumačiti uz oprez zbog razlika u pretragama kojima se potvrđivala denga i definicijama akutne febrilne bolesti u ispitivanjima CYD14/15 odnosno CYD23.

Među ispitanicima u dobi od 6 do 16 godina, djelotvornost cjepiva Dengvaxia protiv simptomatske virološki potvrđene denge (VCD) uzrokovane bilo kojim od 4 serotipa virusa dokazana je u sva tri ispitivanja – CYD14, CYD15 i CYD23 (vidjeti **Tablica 3**).

Podaci o kliničkoj djelotvornosti za ispitanike u dobi od 6 do 16 godina u endemskim područjima koji su na početku ispitivanja bili seropozitivni na virus denge

Djelotvornost cjepiva protiv simptomatskih slučajeva VCD-a u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina

Rezultati za djelotvornost cjepiva dobiveni eksploracijskom analizom simptomatskih slučajeva VCD-a koji su se javili tijekom 25-mjesečnog razdoblja nakon prve doze u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina koji su na početku ispitivanja bili seropozitivni prikazani su u

Tablica 6 za podskupine ispitanika kod kojih se ocjenjivala imunogenost u ispitivanjima CYD14, CYD15 i CYD23.

Tablica 4: Djelotvornost cjepiva protiv simptomatskih slučajeva VCD-a uzrokovanog bilo kojim od 4 serotipa tijekom 25-mjesečnog razdoblja nakon prve doze u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina (seropozitivnih na virus denga na početku ispitivanja)

	CYD14		CYD15		CYD23		Objedinjeni podaci CYD14+CYD15		Objedinjeni podaci* CYD14+CYD15 + CYD23	
	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina
Slučajevi / osoba-godina	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
Djelotvornost cjepiva, % (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: broj ispitanika po ispitivanju

Slučajevi: broj ispitanika s najmanje jednom epizodom simptomatske virološki potvrđene denga u promatranom razdoblju.

Osoba-godina: ukupno vrijeme pod rizikom (u godinama) za ispitanike tijekom ispitivanog razdoblja.

CI: interval pouzdanosti.

NI: nije izračunato (djelotvornost cjepiva i CI ne mogu se izračunati zbog izostanka slučajeva u cijepljenoj i kontrolnoj skupini)

*Objedinjene rezultate iz ispitivanja CYD14, CYD15 i CYD23 treba tumačiti uz oprez zbog razlika u pretragama kojima se potvrđivala denga i definicijama akutne febrilne bolesti u ispitivanjima CYD14/15 odnosno CYD23.

Četiri serotipa pridonijela su ukupnoj djelotvornosti cjepiva. Podaci su ograničeni jer je imunostatus na početku ispitivanja prikupljen u ograničenoj podskupini ispitanika. Djelotvornost cjepiva protiv simptomatskih slučajeva VCD-a zbog serotipa 1 (76,8 [46,1; 90,0]) i serotipa 2 (55,5 [-15,5; 82,8]) obično je niži u usporedbi sa serotipovima 3 (89,6 [63,7; 97,0]) i serotipom 4 (96,5 [73,4; 99,5]) tijekom 25-mjesečnog razdoblja nakon prve doze, za ispitanike u dobi od 6 do 16 godina koji su na početku ispitivanja bili seropozitivni (podskupina ispitivanja CYD14, CYD15 i CYD23 za ocjenu imunogenosti). Djelotvornost ima tendenciju nešto nižim vrijednostima u dobi od 6 do 8 godina u usporedbi s djecom u dobi od 9 do 16 godina.

Djelotvornost cjepiva protiv hospitaliziranih i teških slučajeva VCD-a u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina

Tijekom 25-mjesečnog razdoblja nakon prve injekcije u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina koji su na početku ispitivanja bili seropozitivni na virus denga (podskupina za ocjenu imunogenosti) prijavljena su dva slučaja klinički teškog oblika VCD-a u ispitivanju CYD14 i jedan slučaj u ispitivanju CYD15 u kontrolnoj skupini, dok u cijepljenoj skupini nije zabilježen nijedan slučaj. U kontrolnoj skupini ispitivanja CYD14 prijavljeno je osam, dok je u cijepljenoj skupini zabilježen jedan slučaj, a u ispitivanju CYD15 dva slučaja VCD-a koji je zahtijevao hospitalizaciju u kontrolnoj skupini te nijedan slučaj u cijepljenoj skupini. Na temelju tih podataka ne mogu se donijeti konačni zaključci zbog malog broja slučajeva u podskupini za ocjenu imunogenosti.

Djelotvornost je procijenjena u umjereno do visoko endemskim područjima. Veličina zaštite ne smije se ekstrapolirati na druge epidemiološke situacije.

Podaci o kliničkoj djelotvornosti za ispitanike u dobi od 17 do 45 godina u endemskim područjima

Nije provedeno kliničko ispitivanje djelotvornosti u osoba u dobi od 17 do 45 godina koji žive u endemskim područjima. Klinička djelotvornost cjepiva utvrđena je posrednim zaključivanjem na

temelju podataka o imunogenosti (vidjeti odlomak 'Podaci o imunogenosti za ispitanike u dobi od 18 do 45 godina u endemskim područjima' u nastavku).

Dugoročna zaštita

Ograničeni podaci ukazuju na trend smanjenja djelotvornosti tijekom vremena. Tijekom posljednje 2 godine praćenja (5. i 6. godina) nakon početne doze, djelotvornost cjepiva protiv simptomatskog VCD-a (podskup za ocjenu imunogenosti, združeno ispitivanje CYD14+CYD15) iznosila je 14,6% (95% CI: -74,7; 58,3) u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina s prethodnom infekcijom virusom denge. Postojanost djelotvornosti može varirati ovisno o epidemiološkim situacijama.

Imunogenost

Nije utvrđen imunološki korelat zaštite. Tijekom kliničkog razvoja, podaci o imunogenosti prikupljali su se u sveukupno 7262 ispitanika u dobi od 9 mjeseci do 60 godina koji su primili najmanje jednu injekciju cjepiva.

Od ukupnog broja ispitanika, ukupno su 3498 ispitanika iz endemskih područja imunih na virus denge u dobi od 6 do 45 godina primila najmanje jednu injekciju cjepiva Dengvaxia. Većina ispitanika bila je u dobi od 6 do 17 godina (n = 2836).

Tijekom kliničkog razvoja, titri neutralizirajućih protutijela za svaki serotip određeni su neutralizacijskim testom smanjenja broja plakova (PRNT) i izraženi kao geometrijske srednje vrijednosti titara (engl. *geometric mean titer*, GMT).

U tablicama koje slijede, serološki status za virus denge na početku ispitivanja (prije prve injekcije) definirao se na sljedeći način:

- ispitanik je bio seropozitivan na virus denge ako je PRNT50 titar iznosio ≥ 10 [1/dil] (donja granica kvantifikacije) za najmanje jedan serotip
- ispitanik je bio seronegativan ako je PRNT50 titar bio ispod donje granice kvantifikacije za sva 4 serotipa

Podaci o imunogenosti za ispitanike u dobi od 6 do 8 godina u endemskim područjima

GMT-i na početku ispitivanja i 28 dana nakon treće doze u ispitanika u dobi od 6 do 8 godina u ispitivanju CYD14 prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: Imunogenost kod ispitanika iz endemskih područja u dobi od 6 do 8 godina koji su bili seropozitivni na virus denge u ispitivanju CYD14

		Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
Ispitivanje	N	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (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: broj ispitanika za koje su bili dostupni podaci o titru protutijela za relevantnu mjeru ishoda
Ispitanici seropozitivni na virus denge su oni kojima je početni titar za najmanje jedan serotip virusa denge bio na donjoj granici kvantifikacije ili iznad nje

CI: interval pouzdanosti

CYD14: Indonezija, Malezija, Filipini, Tajland, Vijetnam

Podaci o imunogenosti za ispitanike u dobi od 9 do 17 godina u endemskim područjima

GMT-i na početku ispitivanja i 28 dana nakon treće doze u ispitanika u dobi od 9 do 16 godina u ispitivanjima CYD14 i CYD15 prikazani su u

Tablica 6.

Tablica 6: Imunogenost kod ispitanika iz endemskih područja u dobi od 9 do 16 godina koji su bili seropozitivni na virus denge u ispitivanjima CYD14 i CYD15

Ispitivanje	N	Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
		GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (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: broj ispitanika za koje su bili dostupni podaci o titru protutijela za relevantnu mjeru ishoda

Ispitanici seropozitivni na virus denge su oni kojima je početni titar za najmanje jedan serotip virusa denge bio na donjoj granici kvantifikacije ili iznad nje

CI: interval pouzdanosti

CYD14: Indonezija, Malezija, Filipini, Tajland, Vijetnam

CYD15: Brazil, Kolumbija, Honduras, Meksiko, Portoriko

Podaci o imunogenosti za ispitanike u dobi od 18 do 45 godina u endemskim područjima

Imunogenost konačne formulacije CYD cjepiva protiv denge u odraslih osoba u dobi od 18 do 45 godina u endemskim područjima ocjenjivala se u 3 ispitivanja provedena u azijsko-pacifičkoj regiji (CYD22 u Vijetnamu, CYD28 u Singapuru i CYD47 u Indiji).

GMT-i na početku ispitivanja i 28 dana nakon treće doze u ispitanika u dobi od 18 do 45 godina prikazani su u **Tablica 7.**

Tablica 7: Imunogenost kod ispitanika iz endemskih područja u dobi od 18 do 45 godina koji su bili seropozitivni na virus denge

Ispitivanja	N	Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
		GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (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: broj ispitanika za koje su bili dostupni podaci o titru protutijela za relevantnu mjeru ishoda
Ispitanici seropozitivni na virus denge su oni kojima je početni titar za najmanje jedan serotip virusa denge bio na donjoj granici kvantifikacije ili iznad nje
CI: interval pouzdanosti
CYD28: zemlja niske endemičnosti
CYD22: Vijetnam; CYD28: Singapur; CYD47: Indija

Posredno zaključivanje o djelotvornosti temelji se na prethodno navedenim dostupnim podacima i sveukupnim rezultatima. Dostupni podaci o imunogenosti iz ispitivanja provedenih u odraslih osoba iz endemskih regija u dobi od 18 do 45 godina pokazuju da je nakon treće injekcije GMT za svaki od serotipova u načelu bio viši u odraslih nego u djece i adolescenata u ispitivanjima CYD14 i CYD15. Stoga se u odraslih osoba u endemskim područjima očekuje zaštita, premda stvarni razmjerni djelotvornosti u odnosu na onaj opažen u djece i adolescenata nije poznat.

Dugoročna postojanost protutijela

GMT-i su postojali nakon treće doze do isteka 5 godina u ispitanika u dobi od 6 i više godina u ispitivanjima CYD14 i CYD15. U petoj godini nakon treće injekcije, GMT-i su i dalje bili viši od GMT-a prije cijepljenja unatoč padu GMT-a za sva 4 serotipa u usporedbi s razinom GMT-a nakon treće doze. Razine GMT-a ovise o dobi i početnom serološkom statusu za virus denge.

Učinak docjepljivanja procijenjen je u ispitanika u dobi od 9 do 50 godina koji žive u endemskim područjima nakon primjene 3 doze cjepiva (ispitivanja CYD63, CYD64, CYD65). Nakon docjepljivanja primijećeno je umjereno ili nikakvo prolazno povećanje neutralizirajućih titara protutijela. Učinak docjepljivanja bio je varijabilan u različitim serotipovima i ispitivanjima. Zašto postoji nedostatak/ograničeni učinak docjepljivanja cjepivom Dengvaxia, ostaje nepoznato u smislu mehanizama i kliničkih implikacija.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike cjepiva Dengvaxia.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o sigurnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, uključujući ocjenu lokalne podnošljivosti, te programa ispitivanja razvojne i reproduktivne toksičnosti. U ispitivanju distribucije i izlučivanja virusa nije zabilježeno izlučivanje RNK virusa sadržanih u cjepivu Dengvaxia, što znači da ne postoji rizik od diseminacije virusa u okoliš niti od prijenosa s cijepljenika na druge osobe. Ispitivanje neurovirulencije pokazuje da CYD cjepivo protiv denge nije neurotoksično.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

esencijalne aminokiseline, uključujući fenilalanin
neesencijalne aminokiseline
argininklorid
saharoza
trehaloza dihidrat
sorbitol (E420)
trometamol
urea
kloridna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH

Otapalo:

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Dengvaxia se ne smije miješati ni s jednim drugim cjepivom ni lijekom.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon rekonstitucije s priloženim otapalom, cjepivo Dengvaxia treba primijeniti odmah.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije cjepiva Dengvaxia vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

- Prašak (1 doza) u bočici (staklo tipa I) s čepom (halobutil) i *flip-off* zatvaračem (aluminij, polipropilen) + 0,5 ml otapala u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (halobutil) i zatvaračem vrha (elastomer) te 2 zasebne igle.

Pakiranja od 1 ili 10.

- Prašak (1 doza) u bočici (staklo tipa I) s čepom (halobutil) i *flip-off* zatvaračem (aluminij, polipropilen) + 0,5 ml otapala u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (halobutil) i zatvaračem vrha (elastomer).

Pakiranja od 1 ili 10.

Zatvarač vrha napunjene štrcaljke sadrži prirodnu gumu (derivat lateksa).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Treba izbjegavati doticaj sa sredstvima za dezinfekciju jer ona mogu inaktivirati viruse u cjepivu.

Dengvaxia se prije primjene mora rekonstituirati.

Dengvaxia se rekonstituira prenošenjem cijelog volumena otapala (otopina natrijeva klorida od 0,4%), koje dolazi u napunjenoj štrcaljki s plavom naljepnicom, u bočicu s liofiliziranim praškom zatvorenu žućkasto-zelenim *flip-off* zatvaračem.

1. Za prijenos otapala pričvrstite sterilnu iglu na napunjenu štrcaljku. Igla se mora dobro pričvrstiti na štrcaljku, okretanjem za četvrtinu kruga.
2. Prenesite sav sadržaj napunjene štrcaljke u bočicu s praškom.
3. Nježno vrtite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi.

Suspenziju treba vizualno pregledati prije primjene. Nakon rekonstitucije, Dengvaxia je bistra, bezbojna tekućina koja može sadržavati bijele do prozirne čestice (endogene prirode).

Nakon što se prašak potpuno otopi, u istu štrcaljku treba uvući dozu rekonstituirane suspenzije od 0,5 ml. Za primjenu injekcije potrebno je na štrcaljku pričvrstiti novu sterilnu iglu.

Dengvaxia se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije s priloženim otapalom.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. prosinac 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>



1. NAZIV LIJEKA

Dengvaxia, prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u višedoznim spremnicima četverovalentno cjepivo protiv denge (živo, atenuirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Kimerički virus žute groznice/denge serotipa 1 (živi, atenuirani) *..... 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ po dozi**

Kimerički virus žute groznice/denge serotipa 2 (živi, atenuirani) *..... 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ po dozi**

Kimerički virus žute groznice/denge serotipa 3 (živi, atenuirani) *..... 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ po dozi**

Kimerički virus žute groznice/denge serotipa 4 (živi, atenuirani) *..... 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ po dozi**

*Proizveden u Vero stanicama tehnologijom rekombinantne DNK. Ovo cjepivo sadrži genetički modificirane organizme (GMO).

**CCID₅₀: količina virusa kojom se zarazi 50% stanične kulture.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom (vidjeti dio 4.4):

Fenilalanin.....8 mikrograma

Sorbitol.....1,76 miligrama

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

Prije rekonstitucije cjepivo je bijeli, homogeni, liofilizirani prašak koji na dnu može biti uvučen (može imati oblik prstenastog kolačića).

Otapalo je bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dengvaxia je indicirana za sprječavanje bolesti denga uzrokovane virusom denge serotipa 1, 2, 3 i 4 u osoba u dobi od 6 do 45 godina kojima je testiranjem potvrđena prethodna infekcija virusom denge (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Cjepivo Dengvaxia treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Djeca i odrasli u dobi od 6 do 45 godina

Raspored cijepljenja sastoji se od 3 injekcije kojima se primjenjuje po jedna rekonstituirana doza (0,5 ml) u razmacima od 6 mjeseci.

Docjepljivanje

Nije utvrđena dodatna korist docjepljivanja, kao niti odgovarajuće vrijeme za primjenu. Trenutno dostupni podaci nalaze se u dijelu 5.1.

Pedijatrijska populacija u dobi ispod 6 godina

Dengvaxia se ne smije primijeniti u djeci mlađe od 6 godina (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Sigurnost i djelotvornost cjepiva u djece mlađe od 6 godina nisu utvrđene (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Način primjene

Dengvaxia se smije primijeniti samo u osoba koje su prethodno bile zaraženi virusom denge. Prethodna infekcija virusom denge mora se potvrditi testom dokumentiranim u povijesti bolesti ili provedenim prije cijepljenja (vidjeti dio 4.4).

Cjepivo treba primijeniti supkutanom injekcijom, najbolje u deltoidni mišić nadlaktice.

Ne smije se primijeniti intravaskularnom injekcijom.

Za upute o rekonstituciji cjepiva Dengvaxia prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili preosjetljivost nakon prethodne primjene cjepiva Dengvaxia ili nekog drugog cjepiva koje ima iste sastojke.
- Osobe s urođenom ili stečenom stanično posredovanom imunodeficijencijom, uključujući one koje su primale imunosupresijske terapije kao što su kemoterapija ili visoke doze sistemskih kortikosteroida (npr. prednizon u dozi od 20 mg ili 2 mg/kg tijekom 2 tjedna ili više) unutar 4 tjedna prije cijepljenja.
- Osobe sa simptomatskom HIV infekcijom ili asimptomatskom HIV infekcijom praćenom dokazima narušene funkcije imunskog sustava.
- Trudnice (vidjeti dio 4.6).
- Dojilje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Uvijek mora biti odmah dostupno odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Interkurentna bolest

Primjena cjepiva Dengvaxia mora se odgoditi u osoba koje imaju umjerenu do tešku febrilnu ili akutnu bolest.

Sinkopa

Nakon ili čak prije bilo kojeg cijepljenja može doći do sinkope (nesvjestice) kao psihogenog odgovora na injekciju iglom. Važno je da postoje utvrđene procedure za sprječavanje ozljeda pri padu i zbrinjavanje reakcija sinkopa.

Probir osoba s prethodnom infekcijom virusom denge prije cijepljenja

Cjepivo se ne smije primijeniti u osoba koje prethodno nisu bile zaražene virusom denge jer je tijekom dugoročnog praćenja u sklopu pivotalnih kliničkih ispitivanja opažen povećan rizik od hospitalizacije zbog denge i klinički težak oblik bolesti u cijepljenih osoba koje prethodno nisu bile zaražene (vidjeti dio 4.8).

Ako prethodna infekcija virusom denge nije dokumentirana, neophodno ju je prije cijepljenja potvrditi testiranjem (vidjeti dio 4.2). Kako bi se izbjeglo cijepljenje osoba s lažno pozitivnim nalazima, u skladu sa službenim preporukama smiju se koristiti samo metode testiranja odgovarajućih izvedbenih značajki u smislu specifičnosti i križne reaktivnosti na temelju lokalne epidemiologije bolesti.

U područjima koja se ne smatraju endemskima ili okruženjima s niskim stupnjem prijenosa, primjena cjepiva mora se ograničiti na osobe za koje postoji velika vjerojatnost da će u budućnosti biti izloženi virusu denge.

Što je manji udio osoba s ispravnim seropozitivnim nalazima, veći je rizik od lažno seropozitivnih nalaza s bilo kojim testom koji se koristi za određivanje serostatusa virusa denga. Stoga testiranje prije cijepljenja i cijepljenje moraju biti ograničeni na osobe za koje postoji velika vjerojatnost da su prethodno bile zaražene virusom denge (npr. osobe koje su prethodno živjele ili su stalno boravile u endemskim područjima). Cilj je smanjiti rizik od lažno pozitivnog testa.

Posebne populacije

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom najmanje mjesec dana nakon svake doze (vidjeti dio 4.6)

Putnici

Nema kliničkih podataka koji bi poduprli cijepljenje osoba koje ne žive u endemskim područjima i za koje postoji mala vjerojatnost da su prethodno bile zaražene virusom denge, već samo povremeno putuju u endemska područja, pa se cijepljenje tih osoba ne preporučuje.

Zaštita

Zaštitni imunosni odgovor nakon primjene cjepiva Dengvaxia možda se neće postići u svih cijepljenih osoba. Preporučuje se nastaviti poduzimati osobne mjere zaštite od uboda komaraca i nakon cijepljenja.

Dengvaxia sadrži fenilalanin, natrij i sorbitol

Dengvaxia sadrži 8 mikrograma fenilalanina u jednoj dozi od 0,5 ml. Fenilalanin može biti štetan za osobe s fenilketonurijom, rijetkim genetskim poremećajem kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Dengvaxia sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po 0,5 ml doze, tj. zanemarive količine natrija.

Dengvaxia sadrži 1,76 miligrama sorbitola u jednoj dozi od 0,5 ml.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U osoba koje se liječe imunoglobulinima ili krvnim pripravcima koji sadrže imunoglobuline, kao što su krv ili plazma, preporučuje se pričekati najmanje 6 tjedana, a po mogućnosti 3 mjeseca nakon završetka liječenja da bi se primijenila Dengvaxia, kako bi se izbjegla neutralizacija atenuiranih virusa sadržanih u cjepivu.

Dengvaxia se ne smije primijeniti osobama koje su primile imunosupresijske terapije, kao što su kemoterapija ili visoke doze sistemskih kortikosteroida, unutar 4 tjedna prije cijepjenja (vidjeti dio 4.3).

Primjena s drugim cjepivima

Dengvaxia je ocijenjena u jednom kliničkom ispitivanju istodobne primjene s cjepivom Tdap (cjepivo koje sadrži toksoid tetanusa, reducirani toksoid difterije i nestanični hripavac, adsorbirano) (629 ispitanika u dobi od 9 do 60 godina seropozitivnih na virus denge na početku ispitivanja). Postignuta je inferiornost humoralnog imunskog odgovora na sve antigene iz cjepiva Tdap primjenjenog kao *booster* Tdap u istodobno primijenjenu prvu dozu cjepiva Dengvaxia, u usporedbi s primjenom ovih cjepiva sekvencijalno (jedan nakon drugog uz vremenski razmak), što je izmjereno 28 dana nakon primjene *booster* Tdap u ispitanika seropozitivnih na virus denge. U ispitanika seropozitivnih na virus denge, prva doza cjepiva Dengvaxia izazvala je sličan imunski odgovor (u smislu geometrijske srednje vrijednosti titara (GMT) i stopa seropozitivnosti) na sva 4 serotipa virusa denge i u skupini kod kojih su *booster* Tdap i prva doza cjepiva Dengvaxia primijenjeni istodobno, kao i u skupini kod kojih su primijenjeni sekvencijalno.

Dengvaxia je ocijenjena u dva klinička ispitivanja s dvovalentnim i četverovalentnim cjepivima protiv HPV-a (rekombinantno cjepivo protiv humanog papilomavirusa) (305 ispitanika u dobi od 9 do 14 godina seropozitivnih na virus denge na početku ispitivanja, te 197 ispitanika u dobi od 9 do 13 godina seropozitivnih na virus denge na početku ispitivanja). Neinferiornost humoralnog imunskog odgovora na dvovalentna i četverovalentna cjepiva protiv HPV-a/cjepivo Dengvaxia 28 dana nakon posljednje injekcije nije se mogla utvrditi zbog ograničenog broja ispitanika kod kojih je ocjenjivanje bilo moguće. Analize imunogenosti u skupini s istodobnom primjenom cjepiva, kao i u skupini sa sekvencijalnom primjenom, bile su isključivo deskriptivne.

Dvovalentno cjepivo protiv HPV-a pokazalo je slične geometrijske srednje vrijednosti titara u skupini s istodobnom primjenom cjepiva kao i u sredini sa sekvencijalnom primjenom, a omjeri GMT-a između skupina (istodobna/sekvencijalna primjena) bili su blizu 1 i za HPV-16, kao i za HPV-18. Omjeri GMT-a između skupina (istodobna/sekvencijalna primjena) bili su blizu 1 za sva 4 serotipa virusa denge.

Za četverovalentno cjepivo protiv HPV-a, omjeri GMT-a između skupina (istodobna/sekvencijalna primjena) bili su blizu 1 za HPV-6 i oko 0,80 za HPV-11, HPV-16 i HPV-18. Omjeri GMT-a između skupina (istodobna/sekvencijalna primjena) bili su blizu 1 za serotipove 1 i 4, te blizu 0,80 za serotipove 2 i 3.

Klinički značaj ovih opažanja nije poznat.

Nije bilo dokaza o povećanju stope reaktogenosti ili promjeni sigurnosnog profila cjepiva kada su cjepivo Tdap ili cjepivo protiv HPV-a primijenjeni istodobno s cjepivom Dengvaxia u bilo kojem od ovih ispitivanja.

Ako se Dengvaxia treba primijeniti istodobno s drugim cjepivom koje se primjenjuje injiciranjem, cjepiva se uvijek trebaju primijeniti na različitim mjestima injiciranja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakve izravne ni neizravne toksične učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Podaci o primjeni cjepiva Dengvaxia u trudnica su ograničeni. Ti podaci nisu dostatni za donošenje zaključka o nepostojanju mogućih učinaka cjepiva Dengvaxia na trudnoću, razvoj zametka i ploda, porod i postnatalni razvoj.

Budući da je Dengvaxia živo atenuirano cjepivo, njegova je primjena kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom najmanje mjesec dana nakon svake doze.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakve izravne ni neizravne štetne učinke na laktaciju.

Podaci o izlučivanju virusa denge u majčino mlijeko vrlo su ograničeni.

Osim toga, budući da je Dengvaxia živo atenuirano cjepivo i da su podaci o primjeni u dojilja nakon stavljanja cjepiva na tržište vrlo ograničeni, primjena cjepiva Dengvaxia tijekom dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nisu provedena specifična ispitivanja učinaka na plodnost.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakve štetne učinke na plodnost ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dengvaxia malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće reakcije prijavljene u ispitanika u dobi od 6 do 45 godina, neovisno o serološkom statusu za virus denge prije cijepljenja, bile su glavobolja (51%), bol na mjestu injiciranja (49%), malaksalost (41%), mialgija (41%), astenija (32%) i vrućica (14%).

Nuspojave su se javile unutar 3 dana nakon cijepljenja, osim vrućice, koja nastupa unutar 14 dana nakon injekcije. Nuspojave su obično bile blage do umjerene težine te kratkotrajne (0 - 3 dana).

Sistemske nuspojave obično su se rjeđe javljale nakon druge i treće injekcije cjepiva Dengvaxia nego nakon prve injekcije.

Vrlo su rijetko prijavljene alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije.

Sveukupno su iste nuspojave opažene i u ispitanika seropozitivnih na virus denge, ali uz manju učestalost.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$

Vrlo rijetko: ($< 1/10\ 000$)

Nuspojave prikupljene unutar 28 dana nakon bilo koje injekcije primijenjene tijekom kliničkih ispitivanja u osoba u dobi od 6 do 45 godina, u podskupini od 1492 odraslih ispitanika i 4434 djece kod kojih se ocjenjivala reaktogenost, te nuspojave opažene nakon stavljanja cjepiva na tržište navedene su u **Tablica 1** za djecu u dobi od 6 do 17 godina te u **Tablica 2** za odrasle u dobi od 18 do 45 godina.

Tablica 1: Nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima i nuspojave prijavljene nakon stavljanja cjepiva na tržište u djece (6 - 17 godina)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	manje često	infekcija gornjih dišnih putova
	rijetko	nazofaringitis
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo rijetko	alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije*
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	rijetko	omaglica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	rijetko	rinoreja kašalj bol u usnoj šupljini i ždrijelu
Poremećaji probavnog sustava	manje često	povraćanje
	rijetko	mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
	rijetko	osip urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija
	rijetko	bol u vratu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	malaksalost astenija vrućica reakcije na mjestu injiciranja (bol, eritem)
	često	oticanje na mjestu injiciranja
	manje često	reakcije na mjestu injiciranja (pruritus, otvrdnuće, krvarenje, hematoma)
	rijetko	zimica

*Spontano prijavljene nuspojave.

Tablica 2: Nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima i nuspojave prijavljene nakon stavljanja cjepiva na tržište u odraslih (18 - 45 godina)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	manje često	infekcija gornjih dišnih putova nazofaringitis
Poremećaji krvi i limfnog tkiva	manje često	limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo rijetko	alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije*
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	manje često	bol u usnoj šupljini i ždrijelu kašalj
Poremećaji probavnog sustava	manje često	mučnina povraćanje suha usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija
	manje često	bol u vratu artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu injiciranja malaksalost astenija
	često	vrućica reakcije na mjestu injiciranja (eritem, hematoma, oticanje, pruritus)
	manje često	reakcije na mjestu injiciranja (otvrdnuće, toplina) umor zimica
	rijetko	krvarenje na mjestu injiciranja

*Spontano prijavljene nuspojave.

Podaci o hospitalizaciji i/ili klinički teškom obliku denga groznice tijekom dugoročnog praćenja sigurnosti

U eksploracijskoj analizi podataka prikupljenih tijekom dugoročnog praćenja nakon prve injekcije u tri ispitivanja djelotvornosti opažen je povećan rizik od hospitalizacije zbog denge, uključujući klinički težak oblik bolesti (najčešće denga hemoragijsku groznicu 1. ili 2. stupnja [SZO 1997.]) u cijepljenika koji prethodno nisu bili zaraženi virusom denge. Podaci prikupljeni u pivotalnim kliničkim ispitivanjima pokazuju da tijekom razdoblja od 6 godina, među ispitanicima koji prethodno nisu bili zaraženi virusom denge rizik od teškog oblika denge povećan je u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina koji su primili cjepivo Dengvaxia nego u necijepljenih ispitanika iz iste dobne skupine. Procjene iz analize dugoročnih podataka ukazuju na to da je pojava povećanog rizika uglavnom nastupila tijekom 3. godine nakon prve injekcije.

Taj povećan rizik nije primijećen u osoba koje su prethodno bile zaražene virusom denge (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Podaci za djecu i adolescente u dobi od 6 do 17 godina

U pedijatrijskoj su populaciji vrućica i eritem na mjestu injiciranja opaženi učestalije (vrlo često) nego u odraslih (često).

Urtikarija (rijetko) je prijavljena samo u ispitanika u dobi od 6 do 17 godina (ne i u odraslih).

Podaci za djecu mlađu od 6 godina, tj. osobe izvan dobnog raspona za koji je cjepivo indicirano

Podskupina ispitanika mlađih od 6 godina u kojih se ocjenjivala reaktogenost uključivala je 2192 osobe: 1287 ispitanika mlađih od 2 godine i 905 ispitanika u dobi od 2 do 5 godina.

U usporedbi s ispitanicima starijima od 6 godina, u ispitanika u dobi od 2 do 5 godina češće je prijavljen oticanje na mjestu injiciranja (učestalost: vrlo često) te su prijavljene dodatne nuspojave (učestalost: manje često): makulopapularni osip i smanjen tek.

Podaci o dugoročnom praćenju sigurnosti u ispitanika u dobi od 2 do 5 godina koji prethodno nisu bili zaraženi virusom denge pokazali su povećan rizik od denga bolesti koja zahtijeva hospitalizaciju, uključujući klinički težak oblik denge, u cijepjenih ispitanika u odnosu na necijepjene (vidjeti dio 4.4).

Najčešće nuspojave prijavljene nakon bilo koje injekcije cjepiva Dengvaxia u ispitanika mlađih od 2 godine bile su vrućica, razdražljivost, gubitak teka, neuobičajen plač i osjetljivost na dodir na mjestu injiciranja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BX/ nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Dengvaxia sadrži žive atenuirane viruse. Virusi se nakon primjene repliciraju lokalno te potiču razvoj neutralizirajućih protutijela i stanično posredovanih imunskih odgovora protiv četiri serotipa virusa denge (za više informacija vidjeti odlomak 'Imunogenost' u nastavku).

Klinička djelotvornost

Klinička djelotvornost cjepiva Dengvaxia ocjenjivala se u 3 ispitivanja: jednom potpornom ispitivanju djelotvornosti faze IIb (CYD23) provedenom u Tajlandu i dvama velikim pivotalnim ispitivanjima djelotvornosti faze III – ispitivanju CYD14, provedenom u Aziji (Indonezija, Malezija, Filipini, Tajland, Vijetnam) i ispitivanju CYD15, provedenom u Latinskoj Americi (Brazil, Kolumbija, Honduras, Meksiko, Portoriko).

U ispitivanju faze IIb ukupno su 4002 ispitanika u dobi od 4 do 11 godina bila randomizirana za primanje cjepiva Dengvaxia ili kontrolnog cjepiva, neovisno o tome jesu li prethodno bili zaraženi

virusom denge. Od ukupnog broja ispitanika, 3285 ispitanika bilo je u dobi od 6 do 11 godina (2184 u skupini koja je primila cjepivo i 1101 u kontrolnoj skupini).

U dvama pivotalnim ispitivanjima faze III (CYD14 i CYD15) ukupno je približno 31 000 ispitanika u dobi od 2 do 16 godina bila randomizirana za primanje cjepiva Dengvaxia ili placebo, neovisno o tome jesu li prethodno bili zaraženi virusom denge. Od ukupnog broja ispitanika, 19 107 ispitanika koji su primili cjepivo Dengvaxia (5193 u ispitivanju CYD14 i 13 914 u ispitivanju CYD15) te 9538 ispitanika koji su primili placebo (2598 u ispitivanju CYD14 i 6940 u ispitivanju CYD15) bilo je u dobi od 6 do 16 godina.

Na početku ispitivanja CYD14 i CYD15, seroprevalencija virusa denge u cjelokupnoj populaciji na ispitivačkim mjestima kretala se u rasponu od 52,8% do 81,1% u ispitivanju CYD14 (azijsko-pacifička regija) te od 55,7% do 92,7% u ispitivanju CYD15 (Latinska Amerika).

Djelotvornost se ocjenjivala tijekom 25-mjesečne aktivne faze, u kojoj je nadzor bio osmišljen tako da se maksimizira otkrivanje svih slučajeva simptomatske virološki potvrđene denge (engl. *virologically confirmed dengue*, VCD), neovisno o njihovoj težini. Aktivno otkrivanje slučajeva simptomatske denge započelo je na dan primjene prve injekcije, a trajalo je do isteka 13 mjeseci nakon treće injekcije.

Za primarnu mjeru ishoda, incidencija simptomatskih slučajeva VCD-a tijekom 12-mjesečnog razdoblja koje je započelo 28 dana nakon treće injekcije uspoređivala se između skupine koja je primila cjepivo i kontrolne skupine.

Eksploracijske analize djelotvornosti cjepiva prema serološkom statusu za virus denge, utvrđenom neutralizacijskim testom smanjenja broja plakova (engl. *plaque reduction neutralization test*, PRNT50) na početku ispitivanja (prije prve injekcije), provedene su u podskupini za ocjenu imunogenosti, koju je činilo po 2000 ispitanika u ispitivanjima CYD14 i CYD15 te 300 ispitanika u ispitivanju CYD23. Od 2580 ispitanika u dobi od 6 do 16 godina u toj podskupini (približno 80%) koji su na početku ispitivanja bili seropozitivni na virus denge, 1729 ispitanika primila su cjepivo (656 u ispitivanju CYD14 i 1073 u ispitivanju CYD15), a njih 851 placebo (339 u ispitivanju CYD14 i 512 u ispitivanju CYD15) (vidjeti i odlomak 'Imunogenost' u nastavku).

Podaci o kliničkoj djelotvornosti za ispitanike u dobi od 6 do 16 godina u endemskim područjima, neovisno o serološkom statusu na početku ispitivanja

Rezultati za djelotvornost cjepiva prema primarnoj mjeri ishoda (simptomatski slučajevi VCD-a koji su se javili tijekom 25-mjesečnog razdoblja nakon prve doze) u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina (neovisno o serološkom statusu na početku ispitivanja) prikazani su u **Tablica 3** za ispitivanja CYD14, CYD15 i CYD23.

Tablica 3: Djelotvornost cjepiva protiv simptomatskih slučajeva VCD-a uzrokovanog bilo kojim od 4 serotipa tijekom 25-mjesečnog razdoblja nakon prve doze u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina (neovisno o serološkom statusu na početku ispitivanja)

	CYD14		CYD15		CYD23		Objedinjeni podaci CYD14+CYD15		Objedinjeni podaci* CYD14+CYD15+CYD23	
	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina
Slučajevi / osoba-godina	166/103 52	220/503 9	227/2688 3	385/1320 4	62/4336	46/2184	393/3723 5	605/1824 3	455/41571	651/20427
Djelotvornost cjepiva, % (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: broj ispitanika po ispitivanju

Slučajevi: broj ispitanika s najmanje jednom epizodom simptomatske virološki potvrđene denge u promatranom razdoblju.

Osoba-godina: ukupno vrijeme pod rizikom (u godinama) za ispitanike tijekom razdoblja ispitivanja.

CI: interval pouzdanosti.

*Objedinjene rezultate iz ispitivanja CYD14, CYD15 i CYD23 treba tumačiti uz oprez zbog razlika u pretragama kojima se potvrđivala denge i definicijama akutne febrilne bolesti u ispitivanjima CYD14/15 odnosno CYD23.

Među ispitanicima u dobi od 6 do 16 godina, djelotvornost cjepiva Dengvaxia protiv simptomatske virološki potvrđene denge (VCD) uzrokovane bilo kojim od 4 serotipa virusa dokazana je u sva tri ispitivanja – CYD14, CYD15 i CYD23 (vidjeti **Tablica 3**).

Podaci o kliničkoj djelotvornosti za ispitanike u dobi od 6 do 16 godina u endemskim područjima koji su na početku ispitivanja bili seropozitivni na virus denge

Djelotvornost cjepiva protiv simptomatskih slučajeva VCD-a u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina

Rezultati za djelotvornost cjepiva dobiveni eksploracijskom analizom simptomatskih slučajeva VCD-a koji su se javili tijekom 25-mjesečnog razdoblja nakon prve doze u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina koji su na početku ispitivanja bili seropozitivni prikazani su u

Tablica 6 za podskupine ispitanika kod kojih se ocjenjivala imunogenost u ispitivanjima CYD14, CYD15 i CYD23.

Tablica 4: Djelotvornost cjepiva protiv simptomatskih slučajeva VCD-a uzrokovanog bilo kojim od 4 serotipa tijekom 25-mjesečnog razdoblja nakon prve doze u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina (seropozitivnih na virus denge na početku ispitivanja)

	CYD14		CYD15		CYD23		Objedinjeni podaci CYD14+CYD15		Objedinjeni podaci* CYD14+CYD15 + CYD23	
	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina	Cijepljena skupina	Kontrolna skupina
Slučajevi / osoba-godina	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
Djelotvornost cjepiva, % (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: broj ispitanika po ispitivanju

Slučajevi: broj ispitanika s najmanje jednom epizodom simptomatske virološki potvrđene denge u promatranom razdoblju.

Osoba-godina: ukupno vrijeme pod rizikom (u godinama) za ispitanike tijekom ispitivanog razdoblja.

CI: interval pouzdanosti.

NI: nije izračunato (djelotvornost cjepiva i CI ne mogu se izračunati zbog izostanka slučajeva u cijepljenoj i kontrolnoj skupini)

*Objedinjene rezultate iz ispitivanja CYD14, CYD15 i CYD23 treba tumačiti uz oprez zbog razlika u pretragama kojima se potvrđivala denga i definicijama akutne febrilne bolesti u ispitivanjima CYD14/15 odnosno CYD23.

Četiri serotipa pridonijela su ukupnoj djelotvornosti cjepiva. Podaci su ograničeni jer je imunološki status na početku ispitivanja prikupljen u ograničenoj podskupini ispitanika. Djelotvornost cjepiva protiv simptomatskih slučajeva VCD-a zbog serotipa 1 (76,8 [46,1; 90,0]) i serotipa 2 (55,5 [-15,5; 82,8]) obično je niži u usporedbi sa serotipovima 3 (89,6 [63,7; 97,0]) i serotipom 4 (96,5 [73,4; 99,5]) tijekom 25-mjesečnog razdoblja nakon prve doze, za ispitanike u dobi od 6 do 16 godina koji su na početku ispitivanja bili seropozitivni (podskupina ispitivanja CYD14, CYD15 i CYD23 za ocjenu imunogenosti).

Djelotvornost ima tendenciju nešto nižim vrijednostima u dobi od 6 do 8 godina u usporedbi s djecom u dobi od 9 do 16 godina.

Djelotvornost cjepiva protiv hospitaliziranih i teških slučajeva VCD-a u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina

Tijekom 25-mjesečnog razdoblja nakon prve injekcije u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina koji su na početku ispitivanja bili seropozitivni na virus denge (podskupina za ocjenu imunogenosti) prijavljena su dva slučaja klinički teškog oblika VCD-a u ispitivanju CYD14 i jedan slučaj u ispitivanju CYD15 u kontrolnoj skupini, dok u cijepljenoj skupini nije zabilježen nijedan slučaj. U kontrolnoj skupini ispitivanja CYD14 prijavljeno je osam, dok je u cijepljenoj skupini zabilježen jedan slučaj, a u ispitivanju CYD15 dva slučaja VCD-a koji je zahtijevao hospitalizaciju u kontrolnoj skupini te nijedan slučaj u cijepljenoj skupini. Na temelju tih podataka ne mogu se donijeti konačni zaključci zbog malog broja slučajeva u podskupini za ocjenu imunogenosti.

Djelotvornost je procijenjena u umjerenom- do visoko-endemskim područjima. Veličina zaštite ne smije se ekstrapolirati na druge epidemiološke situacije.

Podaci o kliničkoj djelotvornosti za ispitanike u dobi od 17 do 45 godina u endemskim područjima

Nije provedeno kliničko ispitivanje djelotvornosti u osoba u dobi od 17 do 45 godina koji žive u endemskim područjima. Klinička djelotvornost cjepiva utvrđena je posrednim zaključivanjem na temelju podataka o imunogenosti (vidjeti odlomak 'Podaci o imunogenosti za ispitanike u dobi od 18 do 45 godina u endemskim područjima' u nastavku).

Dugoročna zaštita

Ograničeni podaci ukazuju na trend smanjenja djelotvornosti tijekom vremena. Tijekom posljednje 2 godine praćenja (5. i 6. godina) nakon početne doze, djelotvornost cjepiva protiv simptomatskog VCD-a (podskup za ocjenu imunogenosti, združeno ispitivanje CYD14+CYD15) iznosila je 14,6% (95% CI: -74,7; 58,3) u ispitanika u dobi od 6 do 16 godina s prethodnom infekcijom virusom denge. Postojanost djelotvornosti može varirati ovisno o epidemiološkim situacijama.

Imunogenost

Nije utvrđen imunološki korelat zaštite. Tijekom kliničkog razvoja, podaci o imunogenosti prikupljali su se u sveukupno 7262 ispitanika u dobi od 9 mjeseci do 60 godina koji su primili najmanje jednu injekciju cjepiva.

Od ukupnog broja ispitanika, ukupno su 3498 ispitanika iz endemskih područja imunih na virus denge u dobi od 6 do 45 godina primila najmanje jednu injekciju cjepiva Dengvaxia. Većina ispitanika bila je u dobi od 6 do 17 godina (n = 2836).

Tijekom kliničkog razvoja, titri neutralizirajućih protutijela za svaki serotip određeni su neutralizacijskim testom smanjenja broja plakova (PRNT) i izraženi kao geometrijske srednje vrijednosti titara (engl. *geometric mean titer*, GMT).

U tablicama koje slijede, serološki status za virus denge na početku ispitivanja (prije prve injekcije) definirao se na sljedeći način:

- ispitanik je bio seropozitivan na virus denge ako je PRNT50 titar iznosio ≥ 10 [1/dil] (donja granica kvantifikacije) za najmanje jedan serotip
- ispitanik je bio seronegativan ako je PRNT50 titar bio ispod donje granice kvantifikacije za sva 4 serotipa

Podaci o imunogenosti za ispitanike u dobi od 6 do 8 godina u endemskim područjima

GMT-i na početku ispitivanja i 28 dana nakon treće doze u ispitanika u dobi od 6 do 8 godina u ispitivanju CYD14 prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: Imunogenost kod ispitanika iz endemskih područja u dobi od 6 do 8 godina koji su bili seropozitivni na virus denge u ispitivanju CYD14

Ispitivanje	N	Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
		GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (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: broj ispitanika za koje su bili dostupni podaci o titru protutijela za relevantnu mjeru ishoda

Ispitanici seropozitivni na virus denge su oni kojima je početni titar za najmanje jedan serotip virusa denge bio na donjoj granici kvantifikacije ili iznad nje

CI: interval pouzdanosti

CYD14: Indonezija, Malezija, Filipini, Tajland, Vijetnam

Podaci o imunogenosti za ispitanike u dobi od 9 do 17 godina u endemskim područjima

GMT-i na početku ispitivanja i 28 dana nakon treće doze u ispitanika u dobi od 9 do 16 godina u ispitivanjima CYD14 i CYD15 prikazani su u

Tablica 6.

Tablica 6: Imunogenost kod ispitanika iz endemskih područja u dobi od 9 do 16 godina koji su bili seropozitivni na virus denge u ispitivanjima CYD14 i CYD15

Ispitivanje	N	Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
		GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (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: broj ispitanika za koje su bili dostupni podaci o titru protutijela za relevantnu mjeru ishoda

Ispitanici seropozitivni na virus denge su oni kojima je početni titar za najmanje jedan serotip virusa denge bio na donjoj granici kvantifikacije ili iznad nje

CI: interval pouzdanosti

CYD14: Indonezija, Malezija, Filipini, Tajland, Vijetnam

CYD15: Brazil, Kolumbija, Honduras, Meksiko, Portoriko

Podaci o imunogenosti za ispitanike u dobi od 18 do 45 godina u endemskim područjima

Imunogenost konačne formulacije CYD cjepiva protiv denge u odraslih osoba u dobi od 18 do 45 godina u endemskim područjima ocjenjivala se u 3 ispitivanja provedena u azijsko-pacifičkoj regiji (CYD22 u Vijetnamu, CYD28 u Singapuru i CYD47 u Indiji).

GMT-i na početku ispitivanja i 28 dana nakon treće doze u ispitanika u dobi od 18 do 45 godina prikazani su u **Tablica 7.**

Tablica 7: Imunogenost kod ispitanika iz endemskih područja u dobi od 18 do 45 godina koji su bili seropozitivni na virus denge

Ispitivanje	N	Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
		GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (95% CI)	GMT prije 1. injekcije (95% CI)	GMT nakon 3. injekcije (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: broj ispitanika za koje su bili dostupni podaci o titru protutijela za relevantnu mjeru ishoda

Ispitanici seropozitivni na virus denge su oni kojima je početni titar za najmanje jedan serotip virusa denge bio na donjoj granici kvantifikacije ili iznad nje

CI: interval pouzdanosti

CYD28: zemlja niske endemičnosti

CYD22: Vijetnam; CYD28: Singapur; CYD47: Indija

Posredno zaključivanje o djelotvornosti temelji se na prethodno navedenim dostupnim podacima i sveukupnim rezultatima. Dostupni podaci o imunogenosti iz ispitivanja provedenih u odraslih osoba iz endemskih regija u dobi od 18 do 45 godina pokazuju da je nakon treće injekcije GMT za svaki od serotipova u načelu bio viši u odraslih nego u djece i adolescenata u ispitivanjima CYD14 i CYD15.

Stoga se u odraslih osoba u endemskim područjima očekuje zaštita, premda stvarni razmjernost djelotvornosti u odnosu na onaj opažen u djece i adolescenata nije poznat.

Dugoročna postojanost protutijela

GMT-i su postojali nakon treće doze do isteka 5 godina u ispitanika u dobi od 6 i više godina u ispitivanjima CYD14 i CYD15. U petoj godini nakon treće injekcije, GMT-i su i dalje bili viši od GMT-a prije cijepljenja unatoč padu GMT-a za sva 4 serotipa u usporedbi s razinom GMT-a nakon treće doze. Razine GMT-a ovise o dobi i početnom serološkom statusu za virus denge.

Učinak docijepljivanja procijenjen je u ispitanika u dobi od 9 do 50 godina koji žive u endemskim područjima nakon primjene 3 doze cjepiva (ispitivanja CYD63, CYD64, CYD65). Nakon docijepljivanja primijećeno je umjeren ili nikakvo prolazno povećanje neutralizirajućih titara protutijela. Učinak docijepljivanja bio je varijabilan u različitim serotipovima i ispitivanjima. Zašto postoji nedostatak/ograničeni učinak docijepljivanja cjepivom Dengvaxia, ostaje nepoznato u smislu mehanizama i kliničkih implikacija.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike cjepiva Dengvaxia.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o sigurnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, uključujući ocjenu lokalne podnošljivosti, te programa ispitivanja razvojne i reproduktivne toksičnosti. U ispitivanju distribucije i izlučivanja virusa nije zabilježeno izlučivanje RNK virusa sadržanih u cjepivu Dengvaxia, što znači da ne postoji rizik od diseminacije virusa u okoliš niti od prijenosa s cijepljenika na druge osobe. Ispitivanje neurovirulencije pokazuje da CYD cjepivo protiv denge nije neurotoksično.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

esencijalne aminokiseline, uključujući fenilalanin
neesencijalne aminokiseline
argininklorid
saharoza
trehaloza dihidrat
sorbitol (E420)
trometamol
urea
kloridna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH

Otapalo:

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Dengvaxia se ne smije miješati ni s jednim drugim cjepivom ni lijekom.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon rekonstitucije s priloženim otapalom, Dengvaxia se mora čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) i mora se upotrijebiti unutar 6 sati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije cjepiva Dengvaxia vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

- Prašak (5 doza) u bočici (staklo tipa I) s čepom (halobutil) i *flip-off* zatvaračem (aluminij, polipropilen) + 2,5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (halobutil) i *flip-off* zatvaračem (aluminij, polipropilen).

Pakiranje od 5.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Treba izbjegavati doticaj sa sredstvima za dezinfekciju jer ona mogu inaktivirati viruse u cjepivu.

Dengvaxia se prije primjene mora rekonstituirati.

Dengvaxia se rekonstituira tako što se cijeli volumen otapala (otopina natrijeva klorida od 0,9%), koje dolazi u 5-doznoj bočici s tamnosivim *flip-off* zatvaračem, prenese u 5-doznu bočicu s liofiliziranim praškom zatvorenu smeđim *flip-off* zatvaračem, pri čemu se koristi sterilna štrcaljka i igla.

1. Za prijenos otapala upotrijebite sterilnu štrcaljku i iglu.
2. Prenesite sav sadržaj bočice s otapalom (koja ima tamnosivi *flip-off* zatvarač) u bočicu s praškom (koja ima smeđi *flip-off* zatvarač).
3. Nježno vrtite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi.

Suspenziju treba vizualno pregledati prije primjene. Nakon rekonstitucije, Dengvaxia je bistra, bezbojna tekućina koja može sadržavati bijele do prozirne čestice (endogene prirode).

Nakon što se prašak potpuno otopi, u istu štrcaljku treba uvući dozu rekonstituirane suspenzije od 0,5 ml. Za uvlačenje svake od 5 doza mora se upotrijebiti nova sterilna štrcaljka i igla. Preporučuje se koristiti igle veličine 23G ili 25G.

Prije svake injekcije rekonstituiranu suspenziju treba još jednom nježno zavrtiti.

Dengvaxia se mora primijeniti unutar 6 sati od rekonstitucije s priloženim otapalom.

Djelomično iskorištene bočice moraju se čuvati na temperaturi od 2°C – 8°C (u hladnjaku), zaštićene od svjetlosti.

Preostale doze cjepiva potrebno je baciti na kraju provedbe imunizacije ili po isteku 6 sati od rekonstitucije, što god se dogodi ranije.

Djelomično iskorištene višedozne bočice moraju se baciti odmah:

- ako se nije u potpunosti pridržavalo sterilnog postupka uvlačenja doze
- ako za rekonstituciju ili uvlačenje svake prethodne doze nije upotrijebljena nova sterilna štrcaljka i igla
- ako postoji bilo kakva sumnja da je djelomično iskorištena bočica kontaminirana
- ako postoje vidljivi znakovi kontaminacije, primjerice promjena izgleda sadržaja

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1338/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. prosinac 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača bioloških djelatnih tvari

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

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

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja cjepiva Dengvaxia na tržište u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora s nadležnim državnim tijelom usuglasiti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući način komunikacije i distribucije te sve ostale aspekte programa.

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj Dengvaxia bude stavljena na tržište svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će koristiti cjepivo Dengvaxia imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Edukacijske materijale za liječnike

Edukacijski materijali za liječnike moraju sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike

Vodič za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- napomenu da nakon cijepljenja osoba koje prethodno nisu bile zaražene virusom denge postoji povećan rizik od teškog oblika denge i/ili denge koja zahtijeva hospitalizaciju
- napomenu da zdravstveni radnici moraju prije cijepljenja dokumentirati prethodnu infekciju virusom denge, koja se mora utvrditi temeljem laboratorijski potvrđene denge u anamnezi ili serološkim testiranjem
- napomenu da zdravstveni radnici moraju znati da testovi koje koriste trebaju imati odgovarajuće izvedbene značajke u smislu specifičnosti i križne reaktivnosti na temelju lokalne epidemiologije bolesti
- napomenu da zdravstveni radnici trebaju poznavati rane znakove koji upućuju na dengu.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Prašak (1 doza) u bočici + 0,5 ml otapala u napunjenoj štrcaljki s 2 zasebne igle.
Prašak (1 doza) u bočici + 0,5 ml otapala u napunjenoj štrcaljki
Pakiranja od 1 ili 10.

1. NAZIV LIJEKA

Dengvaxia, prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki četverovalentno cjepivo protiv denge (živo, atenuirano)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon rekonstitucije, jedna doza (0,5 ml) sadrži 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ svakog serotipa kimeričkog virusa žute groznice/denge (1, 2, 3 i 4) (živi, atenuirani).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Prašak: esencijalne aminokiseline, uključujući fenilalanin; neesencijalne aminokiseline, argininklorid, saharoza, trehaloza dihidrat, sorbitol, trometamol, urea, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

Otapalo: natrijev klorid (0,4%), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak (1 doza) u bočici + 0,5 ml otapala u napunjenoj štrcaljki s 2 zasebne igle.

Prašak (1 doza) u bočici + 0,5 ml otapala u napunjenoj štrcaljki

Pakiranja od 1 ili 10.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu nakon rekonstitucije.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i upute za rekonstituciju.

Dengvaxia se mora rekonstituirati s priloženim otapalom.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Čuvati u hladnjaku.**

Ne zamrzavati. Zaštititi od svjetlosti.

Primijeniti odmah nakon rekonstitucije.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Dengvaxia – prašak (1 doza) u bočici

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Dengvaxia, prašak za injekciju
četverovalentno cjepivo protiv denge (živo, atenuirano)
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza
1 D

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Dengvaxia – otopalo u napunjenoj štrcaljki (0,5 ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otopalo za rekonstituciju cjepiva Dengvaxia
NaCl (0,4%)

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza – 0,5 ml
1 D

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**Prašak (5 doza) u bočici + 2,5 ml otapala u bočici.
Pakiranje od 5.**

1. NAZIV LIJEKA

Dengvaxia, prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u višedoznim spremnicima četverovalentno cjepivo protiv denge (živo, atenuirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon rekonstitucije, jedna doza (0,5 ml) sadrži 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ svakog serotipa kimeričkog virusa žute groznice/denge (1, 2, 3 i 4) (živi, atenuirani).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Prašak: esencijalne aminokiseline, uključujući fenilalanin; neesencijalne aminokiseline, argininklorid, saharoza, trehaloza dihidrat, sorbitol, trometamol, ureja, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

Otapalo: natrijev klorid (0,9%), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak (5 doza) u bočici + 2,5 ml otapala u bočici.
Pakiranje od 5.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za supkutanu primjenu nakon rekonstitucije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i upute za rekonstituciju.
Dengvaxia se mora rekonstituirati s priloženim otapalom.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Čuvati u hladnjaku.**

Ne zamrzavati. Zaštititi od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije: primijeniti unutar 6 sati ako se čuva na temperaturi od 2°C – 8°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1338/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Dengvaxia – prašak (5 doza) u bočici

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Dengvaxia, prašak za injekciju
četverovalentno cjepivo protiv denge (živo, atenuirano)
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 doza
5 D

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Dengvaxia – otopalo u bočici (2,5 ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otopalo za rekonstituciju cjepiva Dengvaxia
NaCl (0,9%)

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 doza – 2,5 ml
5 D

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Dengvaxia, prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki četverovalentno cjepivo protiv denge (živo, atenuirano)



Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vi ili Vaše dijete primite cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovo je cjepivo propisano Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako kod sebe ili svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Dengvaxia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo Dengvaxia
3. Kako se primjenjuje Dengvaxia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati cjepivo Dengvaxia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Dengvaxia i za što se koristi

Dengvaxia je cjepivo. Koristi se kako bi Vas ili Vaše dijete pomoglo zaštititi od „denga bolesti” uzrokovane virusom denge serotipa 1, 2, 3 i 4. Cjepivo sadrži inačice ta 4 tipa virusa koje su oslabljene tako da ne mogu uzrokovati bolest.

Dengvaxia se daje odraslima, mladima i djeci (u dobi od 6 do 45 godina) koji su prethodno bili zaraženi virusom denge što je potvrđeno testom (pogledajte i dijelove 2. i 3.).

Dengvaxia se mora primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

Kako cjepivo djeluje

Dengvaxia potiče prirodni obrambeni sustav tijela (imunosni sustav) da proizvede protutijela koja će ga zaštititi od virusa koji uzrokuju denga bolest ako im tijelo dođe u kontakt s tim virusima u budućnosti.

Što su virus denge i dengabolest ?

Denga je virusna infekcija koja se širi ubodom zaraženog komarca iz roda *Aedes*. Virus se sa zaražene osobe može proširiti na druge ljude putem uboda komarca tijekom približno 4 do 5 dana (najviše 12 dana) nakon pojave prvih simptoma. Denga se ne prenosi izravno s jedne osobe na drugu.

Bolest denga uzrokuje simptome koji uključuju vrućicu, glavobolju, bol iza očiju, bol u mišićima i zglobovima, mučninu, povraćanje, oticanje limfnih žlijezda ili kožni osip. Simptomi obično traju od 2 do 7 dana. Možete imati dengue, ali ne pokazivati simptome (što se zove „asimptomatskom” bolešću).

Ponekad denga može biti dovoljno teška da zbog nje morate ići u bolnicu, a u rijetkim slučajevima može biti i smrtonosna. Teška denga može uzrokovati visoku vrućicu i bilo što od sljedećega: jaku bol u trbuhu (abdomenu), dugotrajno povraćanje, ubrzano disanje, jako krvarenje, krvarenje u trbuhu, krvarenje desni, umor, nemir, komu, napadaje i zatajivanje organa.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo Dengvaxia

Kako bi se sa sigurnošću utvrdilo je li Dengvaxia prikladna za Vas ili Vaše dijete, važno je da kažete svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako se bilo koji od sljedećih navoda odnosi na Vas ili Vaše dijete. Ako nešto od navedenoga ne razumijete, zamolite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru da Vam objasne.

Vi ili Vaše dijete ne smijete primiti cjepivo Dengvaxia

- ako znate da ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak cjepiva Dengvaxia (naveden u dijelu 6.)
- ako ste imali alergijsku reakciju nakon prethodne primjene cjepiva Dengvaxia. Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip koji svrbi, nedostatak zraka te oticanje lica i jezika.
- ako imate oslabljen imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela). To može biti posljedica genskog poremećaja ili HIV infekcije
- ako uzimate lijekove koji utječu na imunosni sustav (kao što su visoke doze kortikosteroida ili kemoterapija). Liječnik će Vam dati cjepivo Dengvaxia tek nakon 4 tjedna od prestanka liječenja.
- ako ste trudni ili dojite

Upozorenja i mjere opreza

Ako Vi ili Vaše dijete prije cijepljenja nikada niste bili zaraženi virusom denge, možete biti pod većim rizikom od ozbiljnijeg oblika denga bolesti koji će možda zahtijevati bolničko liječenje ako Vas kasnije ubode komarac zaražen tim virusom.

Prije primjene cjepiva Dengvaxia liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra provjerit će jeste li Vi ili Vaše dijete ikada bili zaraženi virusom denge i reći Vam treba li provesti testiranje.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru prije primjene cjepiva Dengvaxia ako Vi ili Vaše dijete:

- imate blagu do visoku vrućicu ili akutnu bolest. Dengvaxia se neće primijeniti dok se Vi ili Vaše dijete ne oporavite.
- ako ste ikada imali bilo kakvih zdravstvenih tegoba nakon cijepljenja. Vaš će liječnik pažljivo razmotriti rizike i koristi cijepljenja.
- ako ste se ikada onesvijestili zbog injekcije. Nakon ili čak prije bilo koje injekcije iglom može doći do nesvjestice, a ponekad i pada (najčešće u mladih ljudi).
- ako ste imali bilo kakvu alergijsku reakciju na lateks. Zatvarač vrha napunjene štrcaljke sadrži prirodnu gumu od lateksa koji može uzrokovati alergijsku reakciju.

Putnici

Cijepljenje se ne preporučuje ako niste nikada živjeli u području gdje su infekcije virusom denge redovita pojava i planirate samo povremeno putovati u područje gdje su infekcije virusom denge česte.

Važne informacije o zaštiti koju cjepivo pruža

Kao i sva cjepiva, Dengvaxia možda neće zaštititi sve cijepljene osobe. Čak i nakon cijepljenja morate se nastaviti štititi od uboda komaraca.

Obratite se liječniku nakon cijepljenja ako mislite da biste Vi ili Vaše dijete mogli imati infekciju virusom denge i ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma: visoka vrućica, jaka bol u trbuhu, povraćanje koje ne prolazi, ubrzano disanje, krvarenje desni, umor, nemir i krv u povraćenom sadržaju.

Dodatne mjere zaštite

Poduzmite mjere opreza za sprječavanje uboda komaraca. To uključuje uporabu repelenata protiv insekata, nošenje zaštitne odjeće i korištenje mreže za zaštitu od komaraca.

Mlađa djeca

Djeca mlađa od 6 godina ne smiju primiti ovo cjepivo.

Drugi lijekovi ili cjepiva i Dengvaxia

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje drugo cjepivo ili lijekove.

Osobito je važno da kažete liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo što od sljedećega:

- lijekove koji utječu na prirodni obrambeni sustav tijela (imunosni sustav), kao što su visoke doze kortikosteroida ili kemoterapija. U tom će slučaju liječnik primijeniti cjepivo Dengvaxia tek 4 tjedna nakon prestanka liječenja. Naime, u protivnom Dengvaxia možda ne bi bila tako djelotvorna.
- lijekove koji se zovu 'imunoglobulini' ili krvne pripravke koji sadrže imunoglobuline, kao što su krv ili plazma. U tom će slučaju liječnik primijeniti cjepivo Dengvaxia tek 6 tjedana nakon prestanka liječenja, a po mogućnosti tek nakon 3 mjeseca. Naime, u protivnom Dengvaxia možda ne bi bila tako djelotvorna.

Dengvaxia se može primijeniti istodobno s cjepivom protiv difterije, tetanusa i hripavca (pertusisa) ili rekombinantnim cjepivima protiv humanog papiloma virusa. Ako se više cjepiva koji se primjenjuju injekcijom daju u isto vrijeme, trebaju se primijeniti na različitim mjestima injiciranja.

Trudnoća i dojenje

Dengvaxia se ne smije primijeniti ako ste Vi ili Vaša kći trudni ili dojite. Ako ste Vi ili Vaša kći:

- u reproduktivnoj dobi, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije kako biste izbjegli trudnoću tijekom najmanje mjesec dana nakon svake doze cjepiva Dengvaxia
- ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite cjepivo Dengvaxia

Upravljanje vozilima i strojevima

Dengvaxia malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Dengvaxia sadrži fenilalanin, natrij i sorbitol

Dengvaxia sadrži 41 mikrogram fenilalanina u jednoj dozi od 0,5 ml. Fenilalanin može biti štetan ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Dengvaxia sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

Dengvaxia sadrži 9,38 miligrama sorbitola u jednoj dozi od 0,5 ml.

3. Kako se primjenjuje Dengvaxia

Prethodna infekcija virusom denge mora se potvrditi testom koji je dokumentiran u povijesti bolesti ili proveden prije cijepljenja.

Cjepivo Dengvaxia dat će Vam liječnik ili medicinska sestra injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) na nadlaktici. Ne smije se injicirati u krvnu žilu.

Vi ili Vaše dijete primit ćete 3 injekcije od 0,5 ml – po jednu svakih 6 mjeseci.

- Prva injekcija primijenit će se na odabran ili dogovoren datum.
- Druga injekcija primijenit će se 6 mjeseci nakon prve.
- Treća injekcija uslijedit će 6 mjeseci nakon druge.

Dengvaxia se mora primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

Upute za pripremu cjepiva namijenjene zdravstvenim radnicima nalaze se na kraju ove upute o lijeku.

Ako Vi ili Vaše dijete propustite primiti injekciju cjepiva Dengvaxia

- Ako Vi ili Vaše dijete propustite primiti dogovorenu injekciju, Vaš će liječnik odlučiti kada primijeniti propuštenu injekciju. Važno je da Vi ili Vaše dijete slijedite upute za primjenu sljedeće injekcije koje su Vam dali Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra.
- Ako zaboravite ili ne možete doći u dogovoreno vrijeme, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Dengvaxia može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne alergijske (anafilaktičke) reakcije

Ako se nakon odlaska iz ustanove u kojoj ste Vi ili Vaše dijete primili injekciju pojavi bilo koji od sljedećih simptoma, **odmah se obratite liječniku:**

- otežano disanje
- plava boja jezika ili usana
- osip
- oticanje lica ili grla
- nizak krvni tlak koji uzrokuje omaglicu ili nesvjesticu
- iznenadna i ozbiljna slabost ili nelagoda praćena padom krvnog tlaka koji uzrokuje omaglicu i gubitak svijesti, te ubrzane otkucaje srca povezane s otežanim disanjem.

Ti se znakovi ili simptomi (anafilaktičke reakcije) obično javljaju ubrzo nakon primjene injekcije, dok ste Vi ili Vaše dijete još u ambulanti ili liječničkoj ordinaciji. Oni se vrlo rijetko mogu javiti i nakon primjene bilo kojeg drugog cjepiva (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba).

Ostale ozbiljne reakcije

U nekih osoba koje prije cijepljenja nisu bile zaražene virusom denge može postojati povećan rizik od razvoja ozbiljnije denga bolesti koja zahtijeva bolničko liječenje ako ih kasnije ubode komarac zaražen virusom denge. Početak pojave tog povećanog rizika uglavnom može nastupiti tijekom treće godine nakon prve injekcije.

Ostale nuspojave

Sljedeće su se nuspojave javile tijekom ispitivanja provedenih u djece, mladih osoba i odraslih. Većina nuspojava javila se unutar 3 dana od injekcije cjepiva Dengvaxia.

Vrlo često: (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- bol u mišićima (mialgija)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- slabost (astenija)
- reakcije na mjestu injiciranja: bol i crvenilo (eritem)
- vrućica

Često: (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu injiciranja: modrice (hematom), oticanje i svrbež (pruritus)

Manje često: (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- infekcije nosa ili grla (gornjih dišnih putova)
- bol ili oticanje nosa ili grla (nazofaringitis)
- omaglica
- grlobolja (bol u usnoj šupljini i ždrijelu)
- kašalj
- mučnina
- povraćanje
- osip (kožna erupcija)
- bol u vratu
- zimica
- otvrdnuće kože na mjestu injiciranja
- krvarenje na mjestu injiciranja.

Vrlo rijetko: (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- alergijske reakcije

Dodatne nuspojave u odraslih:

Manje često: (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- otečene limfne žlijezde (limfadenopatija)
- suha usta
- bol u zglobovima (artralgija)
- toplina na mjestu injiciranja
- umor

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata (u dobi od 6 do uključivo 17 godina):

-

Rijetko: (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- curenje iz nosa (rinoreja)
- osip koji svrbi (urtikarija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati cjepivo Dengvaxia

Cjepivo Dengvaxia čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Dengvaxia se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati cjepivo u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon miješanja (rekonstitucije) s priloženim otapalom, cjepivo se mora primijeniti odmah.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Dengvaxia sadrži

- Nakon rekonstitucije, jedna doza (0,5 ml) sadrži 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀* svakog serotipa kimeričkog virusa žute groznice/denge** (1, 2, 3 i 4) (živi, atenuirani).
*CCID₅₀: količina virusa kojom se zarazi 50% stanične kulture.
**Proizveden u Vero stanicama tehnologijom rekombinantne DNK. Ovo cjepivo sadrži genetički modificirane organizme (GMO).
- Drugi sastojci su: esencijalne aminokiseline, uključujući fenilalanin; neesencijalne aminokiseline, argininklorid, saharoza, trehaloza dihidrat, sorbitol (E420), trometamol, urea, natrijev klorid, voda za injekcije te kloridna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH.

Kako Dengvaxia izgleda i sadržaj pakiranja

Dengvaxia je prašak i otapalo za suspenziju za injekciju. Dengvaxia dolazi u obliku praška u jednodoznoj bočici i otapala u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (0,5 ml) s 2 zasebne igle ili bez igala. Prašak i otapalo moraju se pomiješati prije primjene.

Dengvaxia je dostupna u pakiranjima od 1 ili 10 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Prašak je bijeli, homogeni, liofilizirani prašak koji na dnu može biti uvučen (može imati oblik prstenastog kolačića).

Otapalo (otopina natrijeva klorida od 0,4%) je bistra i bezbojna otopina.

Nakon rekonstitucije s priloženim otapalom, Dengvaxia je bistra, bezbojna tekućina koja može sadržavati bijele do prozirne čestice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francuska

Proizvođač:

SANOFI PASTEUR
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
Francuska

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 Biopharmais Estonia 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u [MM/GGGG].

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

- Kao i kod svih cjepiva koja se primjenjuju injekcijom, uvijek mora biti odmah dostupno odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva Dengvaxia.
- Dengvaxia se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj štrcaljki.
- Dengvaxia se ni u kom slučaju ne smije primijeniti intravaskularnom injekcijom.
- Cjepivo treba primijeniti supkutanom (s.c.) injekcijom, najbolje u deltoidni mišić nadlaktice.
- Nakon ili čak prije bilo kojeg cijepljenja može doći do sinkope (nesvjestice) kao psihogenog odgovora na injekciju iglom. Važno je da postoje utvrđene procedure za sprječavanje ozljeda pri padu i zbrinjavanje sinkopnih reakcija.

Rekonstitucija i rukovanje jednodoznom formulacijom cjepiva

Dengvaxia se prije primjene mora rekonstituirati.

Dengvaxia se rekonstituira prenošenjem cijelog volumena otapala (otopina natrijeva klorida od 0,4%), koje dolazi u napunjenoj štrcaljki s plavom naljepnicom, u bočicu s liofiliziranim praškom zatvorenu žućkasto-zelenim *flip-off* zatvaračem.

1. Za prijenos otapala pričvrstite sterilnu iglu na napunjenu štrcaljku. Igla se mora dobro pričvrstiti na štrcaljku, okretanjem za četvrtinu kruga.
2. Prenesite sav sadržaj napunjene štrcaljke u bočicu s praškom.
3. Nježno vrtite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi.

Suspenziju treba vizualno pregledati prije primjene. Nakon rekonstitucije, Dengvaxia je bistra, bezbojna tekućina koja može sadržavati bijele do prozirne čestice (endogene prirode).

Nakon što se prašak potpuno otopi, u istu štrcaljku treba uvući dozu rekonstituirane suspenzije od 0,5 ml. Za primjenu injekcije potrebno je na štrcaljku pričvrstiti novu sterilnu iglu.

Treba izbjegavati doticaj sa sredstvima za dezinfekciju jer ona mogu inaktivirati viruse u cjepivu.

Dengvaxia se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije s priloženim otapalom.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Dengvaxia, prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u višedoznim spremnicima četverovalentno cjepivo protiv denge (živo, atenuirano)



Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vi ili Vaše dijete primite cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovo je cjepivo propisano Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako kod sebe ili svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Dengvaxia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo Dengvaxia
3. Kako se primjenjuje Dengvaxia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati cjepivo Dengvaxia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Dengvaxia i za što se koristi

Dengvaxia je cjepivo. Koristi se kako bi Vas ili Vaše dijete pomoglo zaštititi od „denga bolest” uzrokovane virusom denge serotipa 1, 2, 3 i 4. Cjepivo sadrži inače ta 4 tipa virusa koje su oslabljene tako da ne mogu uzrokovati bolest.

Dengvaxia se daje odraslima, mladima i djeci (u dobi od 6 do 45 godina) koji su prethodno bili zaraženi virusom denge što je potvrđeno testom (pogledajte i dijelove 2. i 3.).

Dengvaxia se mora primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

Kako cjepivo djeluje

Dengvaxia potiče prirodni obrambeni sustav tijela (imunosni sustav) da proizvede protutijela koja će ga zaštititi od virusa koji uzrokuju denga bolest ako im tijelo dođe u kontakt s tim virusima u budućnosti.

Što su virus denge i denga bolest ?

Denga je virusna infekcija koja se širi ubodom zaraženog komarca iz roda *Aedes*. Virus se sa zaražene osobe može proširiti na druge ljude putem uboda komarca tijekom približno 4 do 5 dana (najviše 12 dana) nakon pojave prvih simptoma. Denga se ne prenosi izravno s jedne osobe na drugu.

Bolest denga uzrokuje simptome koji uključuju vrućicu, glavobolju, bol iza očiju, bol u mišićima i zglobovima, mučninu, povraćanje, oticanje limfnih žlijezda ili kožni osip. Simptomi obično traju od 2 do 7 dana. Možete imati dengue, ali ne pokazivati simptome (što se zove „asimptomatskom” bolešću).

Ponekad denga može biti dovoljno teška da zbog nje morate ići u bolnicu, a u rijetkim slučajevima može biti i smrtonosna. Teška denga može uzrokovati visoku vrućicu i bilo što od sljedećega: jaku bol u trbuhu (abdomenu), dugotrajno povraćanje, ubrzano disanje, jako krvarenje, krvarenje u trbuhu, krvarenje desni, umor, nemir, komu, napadaje i zatajivanje organa.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo Dengvaxia

Kako bi se sa sigurnošću utvrdilo je li Dengvaxia prikladna za Vas ili Vaše dijete, važno je da kažete svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako se bilo koji od sljedećih navoda odnosi na Vas ili Vaše dijete. Ako nešto od navedenoga ne razumijete, zamolite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru da Vam objasne.

Vi ili Vaše dijete ne smijete primiti cjepivo Dengvaxia

- ako znate da ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak cjepiva Dengvaxia (naveden u dijelu 6.)
- ako ste imali alergijsku reakciju nakon prethodne primjene cjepiva Dengvaxia. Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip koji svrbi, nedostatak zraka te oticanje lica i jezika.
- ako imate oslabljen imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela). To može biti posljedica genskog poremećaja ili HIV infekcije
- ako uzimate lijekove koji utječu na imunosni sustav (kao što su visoke doze kortikosteroida ili kemoterapija). Liječnik će Vam dati cjepivo Dengvaxia tek nakon 4 tjedna od prestanka liječenja.
- ako ste trudni ili dojite

Upozorenja i mjere opreza

Ako Vi ili Vaše dijete prije cijepljenja nikada niste bili zaraženi virusom denge, možete biti pod većim rizikom od ozbiljnijeg oblika denga bolesti koji će možda zahtijevati bolničko liječenje ako Vas kasnije ubode komarac zaražen tim virusom.

Prije primjene cjepiva Dengvaxia liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra provjerit će jeste li Vi ili Vaše dijete ikada bili zaraženi virusom denge i reći Vam treba li provesti testiranje.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru prije primjene cjepiva Dengvaxia ako Vi ili Vaše dijete:

- imate blagu do visoku vrućicu ili akutnu bolest. Dengvaxia se neće primijeniti dok se Vi ili Vaše dijete ne oporavite.
- ako ste ikada imali bilo kakvih zdravstvenih tegoba nakon cijepljenja. Vaš će liječnik pažljivo razmotriti rizike i koristi cijepljenja.
- ako ste se ikada onesvijestili zbog injekcije. Nakon ili čak prije bilo koje injekcije iglom može doći do nesvjestice, a ponekad i pada (najčešće u mladih ljudi).

Putnici

Cijepljenje se ne preporučuje ako niste nikada živjeli u području gdje infekcije virusom denge nisu redovita pojava i planirate samo povremeno putovati u područje gdje su infekcije virusom denge česte.

Važne informacije o zaštiti koju cjepivo pruža

Kao i sva cjepiva, Dengvaxia možda neće zaštititi sve cijepljene osobe. Čak i nakon cijepljenja morate se nastaviti štititi od uboda komaraca.

Obratite se liječniku nakon cijepljenja ako mislite da biste Vi ili Vaše dijete mogli imati infekciju virusom denge i ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma: visoka vrućica, jaka bol u trbuhu, povraćanje koje ne prolazi, ubrzano disanje, krvarenje desni, umor, nemir i krv u povraćenom sadržaju.

Dodatne mjere zaštite

Poduzmite mjere opreza za sprječavanje uboda komaraca. To uključuje uporabu repelenata protiv insekata, nošenje zaštitne odjeće i korištenje mreže za zaštitu od komaraca.

Mlađa djeca

Djeca mlađa od 6 godina ne smiju primiti ovo cjepivo.

Drugi lijekovi ili cjepiva i Dengvaxia

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje drugo cjepivo ili lijekove.

Osobito je važno da kažete liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo što od sljedećega:

- lijekove koji utječu na prirodni obrambeni sustav tijela (imunosni sustav), kao što su visoke doze kortikosteroida ili kemoterapija. U tom će slučaju liječnik primijeniti cjepivo Dengvaxia tek 4 tjedna nakon prestanka liječenja. Naime, u protivnom Dengvaxia možda ne bi bila tako djelotvorna.
- lijekove koji se zovu 'imunoglobulini' ili krvne pripravke koji sadrže imunoglobuline, kao što su krv ili plazma. U tom će slučaju liječnik primijeniti cjepivo Dengvaxia tek 6 tjedana nakon prestanka liječenja, a po mogućnosti tek nakon 3 mjeseca. Naime, u protivnom Dengvaxia možda ne bi bila tako djelotvorna.

Dengvaxia se može primijeniti istodobno s cjepivom protiv difterije, tetanusa i hripavca (pertusisa) ili rekombinantnim cjepivima protiv humanog papiloma virusa. Ako se više cjepiva koja se primjenjuju injekcijom u isto vrijeme, trebaju se primijeniti na različitim mjestima injiciranja.

Trudnoća i dojenje

Dengvaxia se ne smije primijeniti ako ste Vi ili Vaša kći trudni ili dojite. Ako ste Vi ili Vaša kći:

- u reproduktivnoj dobi, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije kako biste izbjegli trudnoću tijekom najmanje mjesec dana nakon svake doze cjepiva Dengvaxia
- ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite cjepivo Dengvaxia

Upravljanje vozilima i strojevima

Dengvaxia malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Dengvaxia sadrži fenilalanin, natrij i sorbitol

Dengvaxia sadrži 8 mikrograma fenilalanina u jednoj dozi od 0,5 ml. Fenilalanin može biti štetan ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Dengvaxia sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija podozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

Dengvaxia sadrži 1,76 miligrama sorbitola u jednoj dozi od 0,5 ml.

3. Kako se primjenjuje Dengvaxia

Prethodna infekcija virusom denge mora se potvrditi testom koji je dokumentiran u povijesti bolesti ili proveden prije cijepljenja.

Cjepivo Dengvaxia dat će Vam liječnik ili medicinska sestra injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) na nadlaktici. Ne smije se injicirati u krvnu žilu.

Vi ili Vaše dijete primit ćete 3 injekcije od 0,5 ml – po jednu svakih 6 mjeseci.

- Prva injekcija primijenit će se na odabran ili dogovoren datum.
- Druga injekcija primijenit će se 6 mjeseci nakon prve.
- Treća injekcija uslijedit će 6 mjeseci nakon druge.

Dengvaxia se mora primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

Upute za pripremu cjepiva namijenjene zdravstvenim radnicima nalaze se na kraju ove upute o lijeku.

Ako Vi ili Vaše dijete propustite primiti injekciju cjepiva Dengvaxia

- Ako Vi ili Vaše dijete propustite primiti dogovorenu injekciju, Vaš će liječnik odlučiti kada primijeniti propuštenu injekciju. Važno je da Vi ili Vaše dijete slijedite upute za primjenu sljedeće injekcije koje su Vam dali Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra.
- Ako zaboravite ili ne možete doći u dogovoreno vrijeme, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Dengvaxia može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne alergijske (anafilaktičke) reakcije

Ako se nakon odlaska iz ustanove u kojoj ste Vi ili Vaše dijete primili injekciju pojavi bilo koji od sljedećih simptoma, **odmah se obratite liječniku:**

- otežano disanje
- plava boja jezika ili usana
- osip
- oticanje lica ili grla
- nizak krvni tlak koji uzrokuje omaglicu ili nesvjesticu
- iznenadna i ozbiljna slabost ili nelagoda praćena padom krvnog tlaka koji uzrokuje omaglicu i gubitak svijesti, te ubrzane otkucaje srca povezane s otežanim disanjem.

Ti se znakovi ili simptomi (anafilaktičke reakcije) obično javljaju ubrzo nakon primjene injekcije, dok ste Vi ili Vaše dijete još u ambulanti ili liječničkoj ordinaciji. Oni se vrlo rijetko mogu javiti i nakon primjene bilo kojeg drugog cjepiva (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba).

Ostale ozbiljne reakcije

U nekih osoba koje prije cijepljenja nisu bile zaražene virusom denga može postojati povećan rizik od razvoja ozbiljnije denga bolesti koja zahtijeva bolničko liječenje ako ih kasnije ubode komarac zaražen virusom denga. Početak pojave tog povećanog rizik uglavnom može nastupiti tijekom treće godine nakon prve injekcije.

Ostale nuspojave

Sljedeće su se nuspojave javile tijekom ispitivanja provedenih u djece, mladih osoba i odraslih. Većina nuspojava javila se unutar 3 dana od injekcije cjepiva Dengvaxia.

Vrlo često: (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- bol u mišićima (mialgija)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- slabost (astenija)
- reakcije na mjestu injiciranja: bol i crvenilo (eritem)
- vrućica

Često: (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu injiciranja: modrice (hematom), oticanje i svrbež (pruritus)

Manje često: (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- infekcije nosa ili grla (gornjih dišnih putova)
- bol ili oticanje nosa ili grla (nazofaringitis)
- omaglica
- grlobolja (bol u usnoj šupljini i ždrijelu)
- kašalj
- mučnina
- povraćanje
- osip (kožna erupcija)
- bol u vratu
- zimica
- otvrdnuće kože na mjestu injiciranja
- krvarenje na mjestu injiciranja.

Vrlo rijetko: (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- alergijske reakcije

Dodatne nuspojave u odraslih:

Manje često: (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- otečene limfne žlijezde (limfadenopatija)
- suha usta
- bol u zglobovima (artralgija)
- toplina na mjestu injiciranja
- umor

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata (u dobi od 6 do uključivo 17 godina):

Rijetko: (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- curenje iz nosa (rinoreja)
- osip koji svrbi (urtikarija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljuvanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati cjepivo Dengvaxia

Cjepivo Dengvaxia čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Dengvaxia se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati cjepivo u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon miješanja (rekonstitucije) s priloženim otapalom, cjepivo se mora primijeniti unutar 6 sati ako se čuva na temperaturi od 2°C – 8°C (tj. u hladnjaku) i zaštićeno od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Dengvaxia sadrži

- Nakon rekonstitucije, jedna doza (0,5 ml) sadrži 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀* svakog serotipa kimeričkog virusa žute groznice/denge** (1, 2, 3 i 4) (živi, atenuirani).
*CCID₅₀: količina virusa kojom se zarazi 50% stanične kulture.
**Proizveden u Vero stanicama tehnologijom rekombinantne DNK. Ovo cjepivo sadrži genetički modificirane organizme (GMO).
- Drugi sastojci su: esencijalne aminokiseline, uključujući fenilalanin; neesencijalne aminokiseline, argininklorid, saharoza, trehaloza dihidrat, sorbitol (E420), trometamol, urea, natrijev klorid, voda za injekcije te kloridna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH.

Kako Dengvaxia izgleda i sadržaj pakiranja

Dengvaxia je prašak i otapalo za suspenziju za injekciju. Dengvaxia dolazi u obliku praška u 5-doznoj bočici i otapala u 5-doznoj bočici (2,5 ml). Prašak i otapalo moraju se pomiješati prije primjene.

Dengvaxia je dostupna u pakiranjima od 5 (bočice s cjepivom i otapalom isporučuju se u istoj kutiji).

Prašak je bijeli, homogeni, liofilizirani prašak koji na dnu može biti uvučen (može imati oblik prstenastog kolačića).

Otapalo (otopina natrijeva klorida od 0,9%) je bistra, bezbojna otopina.

Nakon rekonstitucije s priloženim otapalom, Dengvaxia je bistra, bezbojna tekućina koja može sadržavati bijele do prozirne čestice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francuska

Proizvođač:

SANOFI PASTEUR
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
Francuska

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 67332451	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u [MM/GGGG].

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

- Kao i kod svih cjepiva koja se primjenjuju injekcijom, uvijek mora biti odmah dostupno odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva Dengvaxia.
- Dengvaxia se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj štrcaljki.
- Dengvaxia se ni u kom slučaju ne smije primijeniti intravaskularnom injekcijom.
- Cjepivo treba primijeniti supkutanom (s.c.) injekcijom, najbolje u deltoidni mišić nadlaktice.
- Nakon ili čak prije bilo kojeg cijepljenja može doći do sinkope (nesvjestice) kao psihogenog odgovora na injekciju iglom. Važno je da postoje utvrđene procedure za sprječavanje ozljeda pri padu i zbrinjavanje sinkopnih reakcija.

Rekonstitucija i rukovanje višedoznom formulacijom cjepiva

Dengvaxia se prije primjene mora rekonstituirati.

Dengvaxia se rekonstituira tako što se cijeli volumen otapala (otopina natrijeva klorida od 0,9%), koje dolazi u 5-doznoj bočici s tamnosivim *flip-off* zatvaračem, prenese u 5-doznu bočicu s liofiliziranim praškom zatvorenu smeđim *flip-off* zatvaračem, pri čemu se koristi sterilna štrcaljka i igla.

1. Za prijenos otapala upotrijebite sterilnu štrcaljku i iglu.
2. Prenesite sav sadržaj bočice s otapalom (koja ima tamnosivi *flip-off* zatvarač) u bočicu s praškom (koja ima smeđi *flip-off* zatvarač).
3. Nježno vrtite bočicu dok se prašak ne otopi.

Suspenziju treba vizualno pregledati prije primjene. Nakon rekonstitucije, Dengvaxia je bistra, bezbojna tekućina koja može sadržavati bijele do prozirne čestice (endogene prirode).

Nakon što se prašak potpuno otopi, u sterilnu štrcaljku treba uvući dozu rekonstituirane suspenzije od 0,5 ml. Za uvlačenje svake od 5 doza mora se upotrijebiti nova sterilna štrcaljka i igla. Preporučuje se koristiti igle veličine 23G ili 25G.

Prije svake injekcije rekonstituiranu suspenziju treba još jednom nježno zavrtiti.

Treba izbjegavati doticaj sa sredstvima za dezinfekciju jer ona mogu inaktivirati viruse u cjepivu.

Dengvaxia se mora primijeniti unutar 6 sati od rekonstitucije s priloženim otapalom.

Djelomično iskorištene bočice moraju se čuvati na temperaturi od 2°C – 8°C (u hladnjaku), zaštićene od svjetlosti.

Preostale doze cjepiva potrebno je baciti na kraju provedbe imunizacije ili po isteku 6 sati od rekonstitucije, što god se dogodi ranije.

Djelomično iskorištene višedozne bočice moraju se baciti odmah:

- ako se nije u potpunosti pridržavalo sterilnog postupka uvlačenja doze
- ako za rekonstituciju ili uvlačenje svake prethodne doze nije upotrijebljena nova sterilna štrcaljka i igla
- ako postoji bilo kakva sumnja da je djelomično iskorištena bočica kontaminirana
- ako postoje vidljivi znakovi kontaminacije, primjerice promjena izgleda sadržaja

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.