

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dengvaxia por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz előretöltött fecskendőben
tetraavalens dengue-vakcina (élő, attenuált)

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Feloldás után egy adag (0,5 ml) tartalma:

Dengue 1 szerotípus és sárgaláz vírus kiméra (élő, attenuált)* 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/dózis**
Dengue 2 szerotípus és sárgaláz vírus kiméra (élő, attenuált)* 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/dózis**
Dengue 3 szerotípus és sárgaláz vírus kiméra (élő, attenuált)* 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/dózis**
Dengue 4 szerotípus és sárgaláz vírus kiméra (élő, attenuált)* 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/dózis**

* Vero sejt kultúrában, rekombináns DNS-technológiával állítják elő. A készítmény genetikailag módosított szervezeteket (GMO) tartalmaz.

** CCID₅₀: a sejt kultúra 50%-át megfertőző adag.

Ismert hatású segédanyagok

41 mikrogramm fenilalanint és 9,38 milligramm szorbitot tartalmaz dózisonként (0,5 ml).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz

Fehér, homogén, fagyaszttva szárított por, amely összegyűlhet az injekciós üveg alján (gyűrű alakú tömörödés alakulhat ki).

Az oldószer átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Dengvaxia a dengue-vírus 1., 2., 3. vagy 4. szerotípusa által okozott dengue-láz megelőzésére javallott korábbi, tesztel igazolt dengue-vírus fertőzésen átesett 6–45 éves személyek számára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

A Dengvaxia-t a hivatalos ajánlásoknak megfelelően kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

6–45 éves gyermekek és felnőttek

Az oltási séma 3, 6 hónapos szünetekkel beadott, 0,5 ml-es injekció.

Emlékeztető dózis

Az emlékeztető dózis(ok) hozzáadott értékét és megfelelő időzítését nem határozták meg. A jelenleg rendelkezésre álló adatok az 5.1 pontban szerepelnek.

6 évesnél fiatalabb gyermekek

A Dengvaxia biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták.

A Dengvaxia nem alkalmazható 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Az alkalmazás módja

Az immunizálást lehetőleg a deltaizom környékén a karba beadott subcutan injekcióval kell végezni.

Tilos az injekció intravascularis beadása!

A Dengvaxia alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni, illetve a Dengvaxia vagy egy azzal megegyező összetevőket tartalmazó vakcina beadása után korábban kialakult túlérzékenység.

Congenitalis vagy szerzett, sejt mediálta immunhiányos betegeknek, beleértve az immunszuppresszív terápiákat is, mint például kemoterápia vagy nagy dózisú szisztémás kortikoszteroidokat (pl. 20 mg vagy 2 mg/ttkg prednizon legalább 2 hétig), a vakcináció előtti 4 héten belül.

Tünetekkel járó HIV-fertőzötteknek vagy tünetmentes, de igazoltan immunrendszeri károsodással érintett HIV-fertőzötteknek.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Túlérzékenység

Mindig legyen azonnal elérhető megfelelő orvosi ellátás és felügyelet arra az esetre, ha anafilaxiás reakció következne be a vakcina beadása után.

Latex

Az előretöltött fecskendő zárósapkája természetes gumi latex-származékot tartalmaz, ami latexérzékeny egyéneknek allergiás reakciókat okozhat.

Egyidejűleg fennálló betegség

A Dengvaxia alkalmazását el kell halasztani azoknál, akik közép súlyos vagy súlyos lázas megbetegedésben vagy akut betegségben szenvednek.

Ájulás

Ájulás fordulhat elő a tűvel beadott injekcióra pszichés válaszként bármilyen oltás után vagy akár azt megelőzően is. Megfelelő eljárásokat kell bevezetni az esetleges ájulás miatti sérülések megelőzése és az ájulásos reakciók kezelése érdekében.

A korábbi dengue-vírusfertőzés vakcináció előtti szűrése

Azok, akik korábban nem fertőződtek meg dengue-vírussal, nem olthatók, mert a korábban nem fertőzött, vakcinázott személyeknél a pivotális klinikai vizsgálatok hosszú távú követése során a dengue-láz és a klinikai szempontból súlyos dengue-láz miatti hospitalizáció magasabb kockázatát figyelték meg (lásd 4.8 pont).

Amennyiben nem áll rendelkezésre dokumentum korábbi dengue-vírus fertőzésről, az előző fertőzést vizsgálattal kell ellenőrizni a vakcinációt megelőzően. Az álpozitív eredmények elkerülése érdekében, a hivatalos ajánlásokkal összhangban, kizárólag olyan vizsgálati módszerek alkalmazhatók, amelyeknek a teljesítőképessége a helyi epidemiológiai adatok alapján, specifitása és keresztreakció szempontjából megfelelő.

Nem endémiás területeken vagy alacsony víruscirkulációval jellemezhető környezetben a vakcina alkalmazását olyan személyekre kell korlátozni, akiknél nagy a későbbi dengue-vírus expozíció valószínűsége.

Minél alacsonyabb a valóban szeropozitív egyének aránya, annál nagyobb az álszeropozitivitás kockázata a dengue szerostatusz meghatározására alkalmazott, bármely teszt esetén. A vakcináció előtti vizsgálatot és a vakcinációt ezért azokra a személyekre kell korlátozni, akiknél nagy a korábbi dengue-vírusfertőzés valószínűsége (pl. olyan személyekre, akik korábban endémiás területeken éltek vagy többször ilyen területen tartózkodtak). A cél az álpozitív tesztek kockázatának csökkentése.

Különleges betegcsoportok

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk minden dózis után legalább egy hónapig (lásd 4.6 pont).

Utazók

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, amelyek alátámasztanák a nem endémiás területen élő és korábbi dengue-vírusfertőzésen kis valószínűséggel átesett személyek, valamint az endémiás területre csak alkalmasszerűen utazók oltását, ezért ilyen esetekben a vakcina beadása nem javasolt.

Védettség

Lehetséges, hogy nem minden oltott személyben alakul ki védettséget jelentő immunválasz a Dengvaxia beadása után. A vakcináció után javasolt fenntartani a szúnyogcsípés elleni egyéni óvintézkedéseket.

A Dengvaxia fenilalanint és nátriumot tartalmaz

A Dengvaxia 41 mikrogramm fenilalanint tartalmaz 0,5 ml-enként. Ártalmas lehet fenilketonuriában, egy ritka genetikai rendellenességben szenvedő egyéneknél, amely során a fenilalanin felhalmozódik, mert a szervezet nem tudja megfelelően eltávolítani.

A Dengvaxia kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 0,5 ml-es adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vakcina kölsönhatása gyógyszerekkel

Immunglobulinokkal vagy immunglobulinokat tartalmazó vérekészítményekkel (például vérrel vagy vérplazmával) kezelt betegeknel javasolt a kezelés vége után legalább 6 hétig, de lehetőleg 3 hónapig várni a Dengvaxia beadásával, mert így elkerülhető a vakcinában található attenuált vírusok neutralizációja.

A Dengvaxia nem adható be immunszuppresszív terápiát, például kemoterápiát vagy nagy dózisú szisztémás kortikoszteroidokat kapó betegeknek a vakcináció előtti 4 héten belül (lásd 4.3 pont).

A vakcina kölsönhatása vakcinákkal

A Dengvaxia Tdap (tetanusz toxoid, csökkentett antigéntartalmú diftéria toxoid, acelluláris pertusszisz, adszorbeált) vakcinával történő együttes alkalmazását (629, 9-60 éves, a kiinduláskor dengue-szeropozitív alanynál) egy klinikai vizsgálatban értékelték. Az összes Tdap antigénre adott, a Tdap emlékeztető dózisa által kiváltott humorális immunválasz tekintetében az első Dengvaxia vakcinával történő együttes, illetve szekvenciális alkalmazás összehasonlításakor a non-inferioritás teljesült dengue-szeropozitív alanyok esetében, 28 nappal a Tdap booster dózis beadása után mérve. A dengue-szeropozitív alanyoknál az első dózis Dengvaxia vakcina (a titerek mértani átlaga [GMT] és a szeropozitivitási ráta tekintetében) hasonló immunválaszt váltott ki a dengue-vírus mind a 4 szerotípusával szemben a vakcinákat együttesen és a vakcinákat szekvenciálisan kapó csoportoknál is.

A Dengvaxia bivalens és kvadrivalens HPV vakcinákkal (rekombináns humán papillómavírus vakcinákkal) történő együttes alkalmazását 2 klinikai vizsgálatban értékelték (305, 9-14 éves, a kiinduláskor dengue-szeropozitív és 197, 9-13 éves, a kiinduláskor dengue-szeropozitív alanynál). A bivalens és kvadrivalens HPV vakcinák / Dengvaxia által kiváltott humorális immunválasz non-inferioritását az utolsó injekció beadását követő 28. napon nem lehetett megállapítani az értékelendő alanyok korlátozott száma miatt. A vakcinákat együttesen és a vakcinákat szekvenciálisan kapó csoportoknál végzett immunogenitási elemzések csupán leíró jellegűek voltak.

A bivalens HPV vakcina hasonló GMT értékeket mutatott a vakcinákat együttesen és a vakcinákat szekvenciálisan kapó csoportoknál is, és a csoportok (együttes/szekvenciális alkalmazás) közötti GMT arány közel 1 volt a HPV-16 és a HPV-18 típusnál is. A csoportok (együttes/szekvenciális alkalmazás) közötti GMT arány a dengue-vírus mind a 4 szerotípusa esetén is közel 1 volt.

A kvadrivalens HPV vakcinára vonatkozó, csoportok közötti (együttes/szekvenciális alkalmazás) GMT arány közel 1 volt a HPV-6 típus és 0,80 körül volt a HPV-11, HPV-16 és HPV-18 típusnál. A csoportok (együttes/szekvenciális alkalmazás) közötti GMT arány közel 1 volt a dengue-vírus 1-es és 4-es szerotípusa, és közel 0,80 volt a 2-es és a 3-as szerotípus esetében.

Ezen megfigyelések klinikai relevanciája nem ismert.

A Tdap vagy HPV vakcinák Dengvaxia-val történő együttes alkalmazásakor ezen vizsgálatok egyikében sem találtak bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a vakcinák reaktogenitásának mértéke megnövekedett vagy a biztonságossági profiljuk megváltozott volna.

Ha a Dengvaxia-t egy másik, injekcióként alkalmazott vakcinával egyidőben alkalmazzák, akkor a védőoltásokat mindig különböző területre kell beadni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Ahogy más, élő, attenuált vakcinák esetében is, a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlót kell alkalmazniuk minden dózis után legalább egy hónapig.

Terhesség

Állatkísérletek nem mutattak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Dengvaxia terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Ezek az adatok nem elegendők a Dengvaxia terhességre, magzati fejlődésre és a születés utáni fejlődésre kifejtett esetleges hatásainak megállapítására.

A Dengvaxia élő, attenuált vakcina, ezért terhesség alatt nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Állatkísérletek nem mutattak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a szoptatás tekintetében. Rendkívül korlátozott ismeretek állnak rendelkezésre a dengue-vírus anyatejbe történő kiválasztódására vonatkozóan.

Továbbá – figyelembe véve, hogy a Dengvaxia élő, attenuált vakcina, és a szoptató nőknél alkalmazott Dengvaxia-ról nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre a forgalomba hozatalt követően – a vakcina ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Nem végeztek vizsgálatokat a termékenységre gyakorolt határról.

Állatkísérletek nem mutattak káros hatásokat a női termékenységre vonatkozóan (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Dengvaxia kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett reakció a fejfájás (51%), az injekció beadási helyén jelentkező fájdalom (49%), a rossz közérzet (41%), az izomfájdalom (41%), a gyengeség (32%) és a láz (14%) volt.

A mellékhatások a vakcina beadását követő 3 napon belül alakultak ki a láz kivételével, amely az oltás után 14 napon belül jelentkezett. A mellékhatások rövid ideig tartottak (0-3 nap).

A szisztémás mellékhatások jellemzően ritkábbak voltak a második és a harmadik Dengvaxia adagjának beadása után, mint az első adag után.

A dengue-szeropozitív alanyoknál összességében ugyanazok a mellékhatásokat figyelték meg, de kisebb gyakorisággal.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat a következő gyakorisági kategóriák alapján csoportosítva ismerteti a táblázat:

Nagyon gyakori: $\geq 1/10$

Gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$

Nem gyakori: $\geq 1/1000 - < 1/100$

Ritka: $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$

Nagyon ritka: $< 1/10\,000$

Az **1. táblázatban** ismertetett biztonságossági profil a kiválasztott klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő alkalmazás összesített elemzésén alapszik.

1. táblázat: Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni felügyelet során jelentett mellékhatások

<u>Szervrendszer</u> <u>Észlelt mellékhatás</u>	6 és betöltött 18. év közötti gyermek és serdülők	18 és 45 év közötti felnőttek
	<u>Gyakoriság</u>	<u>Gyakoriság</u>
Fertőzések és parazitafertőzése		
Felső légúti fertőzés	Nem gyakori	
Nasopharyngitis	Ritka	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Lymphadenopathia	Nincs ⁺	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciókat is*	Nagyon ritka	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Fejfájás	Nagyon gyakori	
Szédülés	Ritka	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Köhögés	Ritka	Nem gyakori
Oropharyngealis fájdalom	Ritka	Nem gyakori
Orrfolyás	Ritka	None ⁺
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Hányás	Nem gyakori	
Hányinger	Ritka	Nem gyakori
Szájszárazság	Nincs ⁺	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Bőrkiütés	Ritka	Nem gyakori
Urticaria	Ritka	None ⁺
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Myalgia	Nagyon gyakori	
Nyaki fájdalom	Ritka	Nem gyakori
Arthralgia	Nincs ⁺	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Rossz közérzet	Nagyon gyakori	
Asthenia	Nagyon gyakori	
Láz	Nagyon gyakori	Gyakori
Hidegrázás	Ritka	Nem gyakori
Kimerültség	Nincs ⁺	Nem gyakori
Az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom	Nagyon gyakori	
Az injekció beadásának helyén fellépő erythema	Nagyon gyakori	Gyakori

<u>Szervrendszer</u> <u>Észlelt mellékhatás</u>	<u>6 és betöltött 18. év közötti</u> <u>gyermekek és serdülők</u>	<u>18 és 45 év közötti felnőttek</u>
	<u>Gyakoriság</u>	<u>Gyakoriság</u>
Az injekció beadásának helyén fellépő duzzanat	Gyakori	
Az injekció beadásának helyén fellépő viszketés	Nem gyakori	Gyakori
Az injekció beadásának helyén fellépő induratio	Nem gyakori	
Az injekció beadásának helyén fellépő vérzés	Nem gyakori	<u>Ritka</u>
Az injekció beadásának helyén fellépő haematoma	Nem gyakori	Gyakori
Az injekció beadásának helyén fellépő melegség	<u>Nincs⁺</u>	Nem gyakori

* Spontán bejelentésből származó mellékhatások.

⁺ Nem figyelték meg ebben a betegcsoportban

Kórházi kezelést igénylő és/vagy klinikailag súlyos dengue-láz hosszú távú biztonságossági utánkövetésének adatai

Három hatásossági vizsgálatban feltáró jellegű elemzést végeztek az első injekció beadása után hosszú távú utánkövetés során. Ebben az elemzésben a dengue-láz – beleértve a klinikailag súlyos dengue-lázat is (elsősorban 1. vagy 2. fokú vérzéssel dengue-láz [WHO 1997]) – miatti hospitalizáció kockázatának emelkedését figyelték meg azoknál a vakcináltaknál, akik korábban nem kaptak dengue-fertőzést. A pivotális klinikai vizsgálatokból nyert adatok szerint 6 éves időtartam alatt olyan betegeknél, akik korábban nem estek át dengue-vírus fertőzésen, a Dengvaxia-val beoltott 6 - 16 éveseknél az oltást nem kapottakhoz képest a súlyos dengue fertőzés kockázata növekedett, ugyanabban a korcsoportban.

A hosszú távú elemzésből származó becslések arra utalnak, hogy a magasabb kockázat elsősorban az első injekció utáni 3. évben alakult ki.

Ezt a magasabb kockázatot nem figyelték meg azoknál, akik korábban már fertőződtek dengue-vírussal (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

6 és betöltött 18. év közötti gyermekek és serdülők adatai

Gyermekeknél gyakrabban figyeltek meg lázat és az injekció beadásának helyén fellépő erythemát (nagyon gyakori), mint felnőtteknél (gyakori).

Csalánkiütésről (ritka) csak 6 és betöltött 18. év közötti betegeknél számoltak be.

6 évesnél fiatalabb, azaz a javasolt életkor alatti gyermekek adatai

A 6 évesnél fiatalabb résztvevőket magába foglaló reaktogenitási alcsoportba 2192 beteg tartozott a következő eloszlásban: 1287, 2 évesnél fiatalabb, 905, 2 és betöltött 6. év közötti.

A 2 és betöltött 6. év közötti résztvevőknél a 6 évesnél idősebb résztvevőkkel összehasonlítva gyakrabban számoltak be duzzanatról az injekció helyén (gyakoriság: nagyon gyakori), valamint további mellékhatásokat is jelentettek (gyakoriság: nem gyakori): maculopapulosus kiütés és étvágycsökkenés.

A korábbi dengue-fertőzésen át nem esett 2 és betöltött 6. év közötti résztvevőknél a hosszú távú biztonságossági utánkövetés adatai a hospitalizációt igénylő dengue-láz – beleértve a klinikailag

súlyos dengue-láz is – magasabb kockázatát mutatták korábbi dengue-fertőzésen át nem esett oltottaknál a nem oltottakhoz képest (lásd 4.4 pont).

A 2 éves kor alatti résztvevőknél a Dengvaxia beadása után leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: láz, ingerlékenység, étvágyvesztés, szokatlan sírás és az injekció beadási helyének érzékenysége.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén.

4.9 Túladagolás

Túladagolásról nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, virális vakcinák, ATC kód: J07BX04

Hatásmechanizmus

A Dengvaxia élő, attenuált vírusokat tartalmaz. Beadás után a vírusok helyben replikálódnak, ezzel neutralizáló antitestek termelését és sejt mediálta immunválaszt váltanak ki a dengue-vírus négy szerotípusa ellen.

Klinikai hatásosság

A Dengvaxia klinikai hatékonyságát 3 vizsgálatban értékelték: egy alátámasztó IIb fázisú hatásossági vizsgálatban (CYD23) Thaiföldön, valamint két széleskörű, pivotális III. fázisú hatásossági vizsgálatban CYD14: Ázsiában (Indonézia, Malajzia, Fülöp-szigetek, Thaiföld, Vietnám) és CYD15: Latin-Amerikában (Brazília, Kolumbia, Hondurasz, Mexikó, Puerto Rico).

A II.b fázisú vizsgálatban, összesen 4 002, 4 és betöltött 12. év közötti vizsgálati alany kapott randomizáltan Dengvaxia-t vagy kontrollt függetlenül attól, hogy korábban átesett-e dengue-vírus fertőzésen. Ezen alanyok közül 3285 volt 6 és betöltött 12. év közötti (2184 a vakcinacsoportban, 1101 pedig a kontrollcsoportban vett részt).

A pivotális III. fázisú vizsgálatban (CYD14 és CYD15), összesen kb. 31 000, 2 – 16 éves vizsgálati alany kapott randomizáltan Dengvaxia-t vagy placebót függetlenül attól, hogy korábban átesett-e dengue-vírus fertőzésen. E vizsgálati alanyok közül 19 107 kapott Dengvaxia-t (5193 résztvevő a CYD14, 13 914 résztvevő a CYD15 vizsgálatban), illetve 9538 kapott placebót (2598 résztvevő a CYD14, 6940 résztvevő a CYD15 vizsgálatban) a 6–16 éves korosztályban.

A CYD14 és a CYD15 vizsgálat kezdetén a dengue szeroprevalenciája a vizsgálóhelyek teljes populációjában 52,8–81,1% (CYD14: Ázsia és a csendes-óceáni térség), illetve 55,7–92,7% (CYD15: Latin-Amerika) között volt.

A hatásosságot az aktív fázis 25 hónapja során értékelték. A megfigyelést úgy tervezték, hogy súlyosságtól függetlenül lehetőleg az összes, tünetekkel járó, virológiailag igazolt dengue-eset (VCD) észlelése megtörténjen. A tünetekkel járó dengue incidenciák aktív nyomonkövetése az első injekció beadásának napján kezdődött, és a harmadik injekció beadását követően 13 hónapig tartott.

Az elsődleges végpont tekintetében a harmadik injekció utáni 28. napot követő 12 hónap során bekövetkező, tünetekkel járó VCD incidenciáját hasonlították össze a vakcina és a kontrollcsoport között.

A vakcina hatásosságának feltáró analízisét dengue-szerológiai státusz alapján, plakkredukciós neutralizációs teszttel (PRNT50), kiinduláskor (az első injekció beadása előtt) végezték az immunogenitás alcsoportba tartozó 2000 vizsgálati alanyánál mind a CYD14 és CYD15 vizsgálatokban, és 300 vizsgálati alanyánál a CYD23 vizsgálatban. Ebben az alcsoportban a 2580, 6-16 éves résztvevő közül (kb. 80%), akik dengue-szeropozitívak voltak az oltás beadása előtt, 1729-en kaptak vakcinát (656-an a CYD14, illetve 1073-an a CYD15 vizsgálatban), és 851-en placebót (339-en a CYD14, és 512-en a CYD15 vizsgálatban) (lásd még az immunogenitásról szóló alpontot).

6–16 éves, endémiás területen élő alanyok klinikai hatásossági adatai, bármilyen kezdeti szerostátusszal

A Vakcina Hatásossági (vaccine efficacy, VE) eredményeket az elsődleges végpontra nézve (tünetekkel járó VCD incidencia az első dózis beadását követő 25 hónap során) a **2. táblázat** foglalja össze a CYD14, a CYD15 és a CYD23 vizsgálatokban részt vett 6–16 éves alanyoknál bármilyen kezdeti szerostátusszal.

2. táblázat: Az első dózis beadását követő 25 hónap során jelentett, tünetekkel járó, a 4 szerotípus bármelyike által okozott dengue-láz (VCD) esetekkel szembeni VE, 6–16 éves alanyoknál, bármilyen kezdeti szerostátusszal

	CYD14		CYD15		CYD23		Összesített CYD14+CYD15		Összesített CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport
Esetek / személy- évek	166/10352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	4555/41571	651/20427
VE % (95%-os 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: betegek száma vizsgálatonként

Esetek: betegek száma, akiknél legalább egy, tünetekkel járó, virológiailag igazolt dengue incidens merült fel az adott időszakban.

Személy-évek: összesített kockázati idő (években) a vizsgálati időszakban részt vett alanyokra számítva. CI: konfidencia intervallum

*** A CYD14, 15 és 23 összesített eredményeit elővigyázatossággal kell értékelni, ugyanis a dengue megerősítésére használt teszt, valamint az akut lázas megbetegedés meghatározása eltérő a CYD14/15 és a CYD23 esetében.

6–16 éves résztvevőknél mindhárom vizsgálatban (CYD14, CYD15 és CYD23) igazolták a Dengvaxia hatásosságát a tünetekkel járó, a 4 szerotípus bármelyike által kiváltott, virológiailag igazolt dengue-lázzal (VCD) szemben (lásd **2. táblázat**).

6–16 éves, endémiás területen élő résztvevők klinikai hatásossági adatai, dengue-pozitív szerostátusszal kiinduláskor

Vakcinahatásosság (VE) a tünetekkel járó VCD-vel szemben, 6–16 éves vizsgálati alanyoknál

A 6 - 16 éves, kiinduláskor szeropozitív alanyoknál az első dózis beadását követő 25 hónap során előforduló, tünetekkel járó VCD esetek feltáró elemzése alapján kapott VE eredményeket a 3. táblázat foglalja össze a CYD14, a CYD15 és a CYD23 immunogenitási alcsoportvizsgálatokra vonatkozóan.

3. táblázat: Az első dózis beadását követő 25 hónap során jelentett, tünetekkel járó, a 4 szerotípus bármelyike által okozott dengue-láz (VCD) esetekkel szembeni VE, 6–16 éves (kiinduláskor dengue-szeropozitív) alanyoknál

	CYD14		CYD15		CYD23		Összesített CYD14+CYD15		Összesített* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport
Esetek / személy-évek	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95%-os 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: betegek száma vizsgálatonként

Esetek: betegek száma, akiknél legalább egy, tünetekkel járó, virológiailag igazolt dengue incidens merült fel az adott időszakban.

Személy-évek: összesített kockázati idő (években) a vizsgálati időszakban részt vett alanyokra számítva.

CI: konfidencia intervallum.

NC: nem számolták ki (a vakcina-, ill. a kontrollcsoportban nem történt eset, ezért nem lehet meghatározni sem a VE-t, sem a

CI-t)

* A CYD14, 15 és 23 összevont eredményeit elővigyázatossággal kell értékelni, ugyanis a dengue megerősítésére használt teszt, valamint az akut lázas megbetegedés meghatározása eltérő a CYD14/15 és a CYD23 esetében.

Az összesített vakcinahatásosság (VE) szempontjából a négy szerotípust vették figyelembe. Az adatok korlátozottak, mivel a kiindulási immunstátuszt kezdetben a betegek egy korlátozott alcsoportjában dokumentálták. A kiinduláskor szeropozitív, 6–16 éves alanyoknál az első dózis beadását követő 25 hónapban az 1. szerotípus [76,8 (46,1; 90,0)] és a 2. szerotípus [55,5 (-15,5; 82,8)] okozta, tünetekkel járó VCD elleni VE az észlelt tendencia szerint alacsonyabb, mint a 3. szerotípus [89,6 (63,7; 97,0)] és a 4. szerotípus [96,5 (73,4; 99,5)] esetén (a CYD14, CYD15 és CYD23 vizsgálat immunogenitási alcsoportjai). A hatásosság a 6–8 éves korcsoportban valamivel alacsonyabb tendenciát mutat, mint a 9–16 éves gyermekek körében.

Vakcinahatásosság (VE) a hospitalizációt igénylő és súlyos VCD esetekkel szemben, a 6–16 éves vizsgálati alanyoknál

A 6–16 éves, kiinduláskor szeropozitív immunitású alcsoportban a CYD14 vizsgálatban 2, a CYD15 vizsgálatban pedig 1 klinikailag súlyos VCD esetet jelentettek az első injekció beadását követő 25 hónapos periódusban a kontrollcsoportban, míg a vakcinacsoportban egy esetet sem jelentettek. A CYD14 vizsgálatban 8 hospitalizációt igénylő VCD esetet jelentettek a kontrollcsoportban és 1-et a vakcinacsoportban, a CYD15 vizsgálatban pedig 2 hospitalizációt igénylő VCD esetet jelentettek a kontrollcsoportban, míg a vakcinacsoportban egyet sem. Ezekből az adatokból további következtetések nem vonhatók le, mivel az immunogenitási alcsoportban elenyésző számban fordultak elő esetek.

A hatásosságot a közepes/nagy mértékben endémiás területeken értékelték. A védettség nagyságrendje nem feltétlenül extrapolálható más epidemiológiai helyzetekre.

18–45 éves, endémiás területen élő résztvevők klinikai hatásossági adatai

Nem végeztek klinikai hatásossági vizsgálatot endémiás területeken élő 18–45 éveseknél. A vakcina klinikai hatásossága az immunogenitási adatok áthidalásán alapul (lásd alább, a 18–45 éves, endémiás területen élő személyek immunogenitási adatai című pontban).

Hosszú távú védettség

Korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a hatásosság az idő elteltével csökkenő tendenciát mutat. Az első dózist követő utánkövetés utolsó 2 évében (5. és 6. év) a tünetekkel járó VCD-vel szembeni vakcinahatásosság (immunogenitási alcsoport, CYD14+CYD15 összevonva) 14,6% volt (95%-os CI: -74,7; 58,3) a 6–16 éves, korábbi dengue-vírusfertőzésen átesett vizsgálati alanyoknál. A hatásosság fennmaradása az adott epidemiológiai helyzettől függően változhat.

Immunogenitás

Még nem határozták meg a védettség immunológiai küszöbértékét. A klinikai fejlesztés során összesen 7262 olyan, 9 hónapos és 60 év közötti résztvevőtől gyűjtöttek immunogenitási adatokat, akik legalább egy injekciót kaptak a védőoltásból.

E résztvevők közül összesen 3498 endémiás területről származó és pozitív dengue szerostátuszú, 6–45 éves résztvevő kapott legalább egy adag Dengvaxia-t. A többség 6 és betöltött 18. év közötti volt (n = 2836).

A klinikai fejlesztés során mindegyik szerotípus elleni neutralizáló antitest titert plakkredukciós neutralizációs teszt (PRNT) alkalmazásával határozták meg és a titerek mértani átlagaként (GMT) mutatták be.

Az alábbi táblázatokban a kiindulási (az első injekció beadása előtti) dengue-szerostátusz meghatározása a következő volt:

- Dengue-szeropozitivitás, amennyiben a PRNT50 titer ≥ 10 [1/dil] (mennyiség meghatározás alsó határértéke) legalább egy szerotípus ellen.
- Dengue-szeronegativitás, amennyiben a PRNT50 titer alacsonyabb, mint a 4 szerotípus bármelyikének mennyiségi meghatározási alsó határértéke.

6–8 éves, endémiás területen élő személyek immunogenitási adatai

A CYD14 vizsgálat 6–8 éves résztvevőinek kiindulási és 28 nappal a 3. adag után észlelt GMT-értékeit az 4. táblázat sorolja fel.

4. táblázat: A CYD14 vizsgálat 6–8 éves, dengue szeropozitív, endémiás területen élő résztvevőinek immunogenitása

Vizsgálat	N	1. szerotípus		2. szerotípus		3. szerotípus		4. szerotípus	
		1. dózis előtti GMT (95%-os CI)	3. dózis utáni GMT (95%-os CI)	1. dózis előtti GMT (95%-os CI)	3. dózis utáni GMT (95%-os CI)	1. dózis előtti GMT (95%-os CI)	3. dózis utáni GMT (95%-os CI)	1. dózis előtti GMT (95%-os CI)	3. dózis utáni GMT (95%-os 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: azon résztvevők száma, akiknél rendelkezésre áll az adott végpontra vonatkozó antitesttiter

Azok a résztvevők dengue szeropozitívak, akiknél kiinduláskor legalább egy dengue-szerotípus elleni titer eléri vagy meghaladja az LLOQ-t

CI: konfidencia intervallum

CYD14: Indonézia, Malajzia, Fülöp-szigetek, Thaiföld, Vietnám.

9 és betöltött 18. év közötti, endémiás területen élő személyek immunogenitási adatai

A CYD14 és a CYD15 vizsgálatok 9–16 éves résztvevőinek kiindulási és 28 nappal a 3. adag után észlelt GMT-értékeit az 5. táblázat sorolja fel.

5. táblázat: A CYD14 és a CYD15 vizsgálatok 9–16 éves, dengue szeropozitív, endémiás területen élő résztvevőinek immunogenitása

Vizsgálat	N	1. szerotípus		2. szerotípus		3. szerotípus		4. szerotípus	
		Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os CI)	Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os CI)	Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os CI)	Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os 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: azon résztvevők száma, akiknél rendelkezésre áll az adott végpontra vonatkozó antitesttiter

Azok a résztvevők dengue szeropozitívak, akiknél kiinduláskor legalább egy dengue-szerotípus elleni titer eléri vagy meghaladja az LLOQ-t

CI: konfidencia intervallum

CYD14: Indonézia, Malajzia, Fülöp-szigetek, Thaiföld, Vietnám.

CYD15: Brazília, Kolumbia, Honduras, Mexikó, Puerto Rico.

18–45 éves, endémiás területen élő személyek immunogenitási adatai

A végleges összetételű CYD dengue vakcina immunogenitását 18 – 45 éves, endémiás területen élő felnőttél összesen 3, ázsiai és csendes-óceáni térségben végzett vizsgálatban értékelték (CYD22: Vietnám, CYD28: Szingapúr, és CYD47: India).

A 18–45 éves résztvevők kiindulási és 28 nappal a 3. adag után észlelt GMT-értékeit a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat: 18–45 éves, dengue szeropozitív, endémiás területen élő résztvevők immunogenitása

Vizsgálat	N	1. szerotípus		2. szerotípus		3. szerotípus		4. szerotípus	
		Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os CI)	Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os CI)	Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os CI)	Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os 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: azon résztvevők száma, akiknél rendelkezésre áll az adott végpontra vonatkozó antitesttiter

Azok a résztvevők szeropozitívak, akiknél kiinduláskor legalább egy dengue-szerotípus elleni titer eléri vagy meghaladja az LLOQ-t

CI: Konfidencia intervallum

CYD28: Alacsony endémiás ország

CYD22: Vietnám; CYD28: Szingapúr; CYD47: India;

A hatásosság áthidalása a fenti, rendelkezésre álló adatokon és az általános eredményeken alapul. Az endémiás régiókban élő, 18–45 éves felnőtteken végzett vizsgálatokból elérhető immunogenitási adatok alapján a 3. injekció utáni GMT-értékek mindegyik szerotípus ellen általában magasabbak felnőtteknél, mint gyermekek és serdülők esetében a CYD14 és a CYD15 vizsgálatban. Ennélfogva endémiás területeken élő felnőtteknél várható védetség kialakulása, bár a hatásosság mértéke a gyermekek és serdülők esetében megfigyeltékhez képest nem ismert.

Az antitestek hosszú távú fennmaradására vonatkozó adatok

A CYD14 és a CYD15 vizsgálatban a 6 éves és ennél idősebb alanyoknál a GMT-értékek a 3. dózis után akár 5 évig fennmaradtak. A harmadik injekciót követő 5. évben a GMT-értékek továbbra is magasabbak voltak, mint a vakcinálás előtti GMT-értékek, annak ellenére, hogy mind a 4 szerotípus esetében a GMT-értékek csökkenését figyelték meg a 3. dózis utáni GMT-értékekhez képest. A GMT-értékek szintje a kiindulási életkortól és dengue-szerostátustól függ.

Endémiás területen élő, 9–50 éves vizsgálati alanyoknál vizsgálták a 3 dózisos oltási rend után beadott emlékeztető dózis hatását (CYD63, CYD64, CYD65 vizsgálat). Az emlékeztető dózis után a neutralizáló ellenanyagok titere nem vagy csak enyhe mértékben, átmenetileg emelkedett. Az emlékeztető dózis hatása szerotípusonként és vizsgálatonként változott. Egyelőre nem világos annak mechanizmusa és klinikai jelentősége, hogy a Dengvaxia emlékeztető dózisának hatása miért marad el vagy miért korlátozott.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat a Dengvaxia-val.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt adagolású dózistoxicitási (beleértve a lokális tolerancia értékelését), valamint egy reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási programból származó nem klinikai jellegű biztonságossági adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Egy neurovirulenciavizsgálat kimutatta, hogy a CYD dengue-vakcina nem neurotoxikus.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por:

Esszenciális aminosavak, köztük a fenilalanin
Nem esszenciális aminosavak
Arginin-hidroklorid
Szacharóz
Trehalóz-dihidrát
Szorbit (E420)
Trometamol
Karbamid
Sósav és nátrium-hidroxid a pH beállításához

Oldószer:

Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Dengvaxia nem keverhető semmilyen más vakcinával vagy gyógyszerkészítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

A mellékelt oldószerrel történő feloldás után a Dengvaxia-t azonnal fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dengvaxia feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

- Por (1 adag) injekciós üvegben (I. típusú üveg) dugóval (halobutil) és lepattintható zárókupakkal (alumínium, polipropilén) + 0,5 ml oldószer előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) dugattyúval (halobutil) és zárósapkával (elasztomer) ellátva 2 különálló tűvel.

1 vagy 10 db-os csomagolás.

- Por (1 adag) injekciós üvegben (I. típusú üveg), dugóval (halobutil) és lepattintható zárókupakkal (alumínium, polipropilén) + 0.5 ml oldószer előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) dugattyúval (halobutil) és zárósapkával (elasztomer) ellátva.

1 vagy 10 db-os csomagolás.

Az előretöltött fecskendő zárósapkája természetes gumi latex-származékot tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A készítmény ne érintkezzen fertőtlenítőszerrel, ezek ugyanis inaktiválhatják a vakcinában található vírusokat.

Beadás előtt fel kell oldani a Dengvaxia-t.

A Dengvaxia feloldásának folyamata a következő: a kék címkével ellátott előretöltött fecskendőben található oldat (0,4%-os nátrium-klorid oldat) teljes mennyiségét át kell vinni a fagyasztva szárított port tartalmazó, zöldessárga színű lepattintható zárókupakkal ellátott injekciós üvegbe.

1. Az oldószer átviteléhez steril tűt illesszen az előretöltött fecskendőhöz. A tűt szorosan a fecskendőhöz kell csatlakoztatni, úgy, hogy negyed fordulattal el kell fordítani
2. Fecskendezze be az előretöltött fecskendő teljes tartalmát a port tartalmazó injekciós üvegbe.
3. Óvatosan, körkörös mozdulatokkal mozgassa az injekciós üveget, amíg a por teljesen fel nem oldódik.

Beadás előtt szemrevételezni kell a szuszpenziót. Feloldás után a Dengvaxia tiszta, színtelen folyadék, amelyben fehér vagy áttetsző részecskék fordulhatnak elő (ezek endogén természetűek).

Miután teljesen feloldódott a por, szívjon fel 0,5 ml-t a kész szuszpenzióból ugyanabba a fecskendőbe. Az injekció beadásához új, steril tűt használjon.

A mellékelt oldószerrel történő feloldás után a Dengvaxia-t azonnal fel kell használni!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani!

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. augusztus 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dengvaxia por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz több adagos tartályban
tetra-*Valens* *tengue*-vakcina (élő, attenuált)

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Feloldás után egy adag (0,5 ml) tartalma:

Dengue 1 szerotípus és sárgaláz vírus kiméra (élő, attenuált)* 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/dózis**
Dengue 2 szerotípus és sárgaláz vírus kiméra (élő, attenuált)* 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/dózis**
Dengue 3 szerotípus és sárgaláz vírus kiméra (élő, attenuált)* 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/dózis**
Dengue 4 szerotípus és sárgaláz vírus kiméra (élő, attenuált) * 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/dózis**

* Vero sejt kultúrában, rekombináns DNS-technológiával állítják elő. A készítmény genetikailag módosított szervezeteket (GMO) tartalmaz.

** CCID₅₀: a sejt kultúra 50%-át megfertőző adag.

Ismert hatású segédanyagok

8 mikrogramm fenilalanint és 1,76 milligramm szorbitot tartalmaz dózisonként (0,5 ml).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz

Fehér, homogén, fagyaszttva szárított por, amely összegyűlhet az injekciós üveg alján (gyűrű alakú tömörödés alakulhat ki).

Az oldószer átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Dengvaxia a dengue-vírus 1., 2., 3. vagy 4. szerotípusa által okozott dengue-láz megelőzésére javallott korábbi, tesztel igazolt dengue-vírus fertőzésen átesett 6–45 éves személyek számára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

A Dengvaxia-t a hivatalos ajánlásoknak megfelelően kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

6–45 éves gyermekek és felnőttek

Az oltási séma 3, 6 hónapos szünetekkel beadott, 0,5 ml-es injekció.

Emlékeztető dózis

Az emlékeztető dózis(ok) hozzáadott értékét és megfelelő időzítését nem határozták meg. A jelenleg rendelkezésre álló adatok az 5.1 pontban szerepelnek.

6 évesnél fiatalabb gyermekek

A Dengvaxia biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták.

A Dengvaxia nem alkalmazható 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Az alkalmazás módja

Az immunizálást lehetőleg a deltaizom környékén a karba beadott subcutan injekcióval kell végezni.

Tilos az injekció intravascularis beadása!

A Dengvaxia alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni, illetve a Dengvaxia vagy egy azzal megegyező összetevőket tartalmazó vakcina beadása után korábban kialakult túlérzékenység.

Congenitalis vagy szerzett, sejt mediálta immunhiányos betegeknek, beleértve az immunszuppresszív terápiákat is, mint például kemoterápia vagy nagy dózisú szisztémás kortikoszteroidokat (pl. 20 mg vagy 2 mg/ttkg prednizon legalább 2 hétig), a vakcináció előtti 4 héten belül.

Tünetekkel járó HIV-fertőzötteknek vagy tünetmentes, de igazoltan immunrendszeri károsodással érintett HIV-fertőzötteknek.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Túlérzékenység

Mindig legyen azonnal elérhető megfelelő orvosi ellátás és felügyelet arra az esetre, ha anafilaxiás reakció következne be a vakcina beadása után.

Egyidejűleg fennálló betegség

A Dengvaxia alkalmazását el kell halasztani azoknál, akik közép súlyos vagy súlyos lázas megbetegedésben vagy akut betegségben szenvednek.

Ájulás

Ájulás fordulhat elő a tüvel beadott injekcióra pszichés válaszként bármilyen oltás után vagy akár azt megelőzően is. Megfelelő eljárásokat kell bevezetni az esetleges ájulás miatti sérülések megelőzése és az ájulásos reakciók kezelése érdekében.

A korábbi dengue-vírusfertőzés vakcináció előtti szűrése

Azok, akik korábban nem fertőződtek meg dengue-vírussal, nem olthatók, mert a korábban nem fertőzött, vakcinázott személyeknél a pivótális klinikai vizsgálatok hosszú távú követése során a dengue-láz és a klinikai szempontból súlyos dengue-láz miatti hospitalizáció magasabb kockázatát figyelték meg (lásd 4.8 pont).

Amennyiben nem áll rendelkezésre dokumentum korábbi dengue-vírus fertőzésről, az előző fertőzést vizsgálattal kell ellenőrizni a vakcinációt megelőzően. Az álpozitív eredmények elkerülése érdekében, a hivatalos ajánlásokkal összhangban, kizárólag olyan vizsgálati módszerek alkalmazhatók, amelyeknek a teljesítőképessége a helyi epidemiológiai adatok alapján, specificitás és keresztreakció szempontjából megfelelő.

Nem endémiás területeken vagy alacsony víruscirkulációval jellemezhető környezetben a vakcina alkalmazását olyan személyekre kell korlátozni, akiknél nagy a későbbi dengue-vírus expozíció valószínűsége.

Minél alacsonyabb a valóban szeropozitív egyének aránya, annál nagyobb az álszeropozitivitás kockázata a dengue szerostatusz meghatározására alkalmazott, bármely teszt esetén. A vakcináció előtti vizsgálatot és a vakcinációt ezért azokra a személyekre kell korlátozni, akiknél nagy a korábbi dengue-vírusfertőzés valószínűsége (pl. olyan személyekre, akik korábban endémiás területeken éltek vagy többször ilyen területen tartózkodtak). A cél az álpozitív tesztek kockázatának csökkentése.

Különleges betegcsoportok

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk minden dózis után legalább egy hónapig (lásd 4.6 pont).

Utazók

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, amelyek alátámasztanák a nem endémiás területen élő és korábbi dengue-vírusfertőzésen kis valószínűséggel átesett személyek, valamint az endémiás területre csak alkalmasszerűen utazók oltását, ezért ilyen esetekben a vakcina beadása nem javasolt.

Védettség

Lehetséges, hogy nem minden oltott személyben alakul ki védettséget jelentő immunválasz a Dengvaxia beadása után. A vakcináció után javasolt fenntartani a szúnyogcsípés elleni egyéni óvintézkedéseket.

A Dengvaxia fenilalanint és nátriumot tartalmaz

A Dengvaxia 8 mikrogramm fenilalanint tartalmaz 0,5 ml-enként. Ártalmas lehet fenilketonuriában, egy ritka genetikai rendellenességben szenvedő egyéneknél, amely során a fenilalanin felhalmozódik, mert a szervezet nem tudja megfelelően eltávolítani.

A Dengvaxia kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 0,5 ml-es adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vakcina kölcsönhatása gyógyszerekkel

Immunglobulinokkal vagy immunglobulinokat tartalmazó vérkészítményekkel (például vérrel vagy vérplazmával) kezelt betegeknél javasolt a kezelés vége után legalább 6 hétig, de lehetőleg 3 hónapig

várni a Dengvaxia beadásával, mert így elkerülhető a vakcinában található attenuált vírusok neutralizációja.

A Dengvaxia nem adható be immunszuppresszív terápiát, például kemoterápiát vagy nagy dózisú szisztémás kortikoszteroidokat kapó betegeknek a vakcináció előtti 4 héten belül (lásd 4.3 pont).

A vakcina kölcsönhatása vakcinákkal

A Dengvaxia Tdap (tetanusz toxoid, csökkentett antigéntartalmú diftéria toxoid, acelluláris pertussiszis, adszorbeált) vakcinával történő együttes alkalmazását (629, 9-60 éves, a kiinduláskor dengue-szeropozitív alanynál) egy klinikai vizsgálatban értékelték. Az összes Tdap antigénre adott, a Tdap emlékeztető dózisa által kiváltott humorális immunválasz tekintetében az első Dengvaxia vakcinával történő együttes, illetve szekvenciális alkalmazás összehasonlításakor a non-inferioritás teljesült dengue-szeropozitív alanyok esetében, 28 nappal a Tdap booster dózis beadása után mérve. A dengue-szeropozitív alanyoknál az első dózis Dengvaxia vakcina (a titerek mértani átlaga [GMT] és a szeropozitivitási ráta tekintetében) hasonló immunválaszt váltott ki a dengue-vírus mind a 4 szerotípusával szemben a vakcinákat együttesen és a vakcinákat szekvenciálisan kapó csoportoknál is.

A Dengvaxia bivalens és kvadrivalens HPV vakcinákkal (rekombináns humán papillómavírus vakcinákkal) történő együttes alkalmazását 2 klinikai vizsgálatban értékelték (305, 9-14 éves, a kiinduláskor dengue-szeropozitív és 197, 9-13 éves, a kiinduláskor dengue-szeropozitív alanynál). A bivalens és kvadrivalens HPV vakcinák / Dengvaxia által kiváltott humorális immunválasz non-inferioritását az utolsó injekció beadását követő 28. napon nem lehetett megállapítani az értékelendő alanyok korlátozott száma miatt. A vakcinákat együttesen és a vakcinákat szekvenciálisan kapó csoportoknál végzett immunogenitási elemzések csupán leíró jellegűek voltak.

A bivalens HPV vakcina hasonló GMT értékeket mutatott a vakcinákat együttesen és a vakcinákat szekvenciálisan kapó csoportoknál is, és a csoportok (együttes/szekvenciális alkalmazás) közötti GMT arány közel 1 volt a HPV-16 és a HPV-18 típusnál is. A csoportok (együttes/szekvenciális alkalmazás) közötti GMT arány a dengue-vírus mind a 4 szerotípusa esetén is közel 1 volt.

A kvadrivalens HPV vakcinára vonatkozó, csoportok közötti (együttes/szekvenciális alkalmazás) GMT arány közel 1 volt a HPV-6 típus és 0,80 körül volt a HPV-11, HPV-16 és HPV-18 típusnál. A csoportok (együttes/szekvenciális alkalmazás) közötti GMT arány közel 1 volt a dengue-vírus 1-es és 4-es szerotípusa, és közel 0,80 volt a 2-es és a 3-as szerotípus esetében.

Ezen megfigyelések klinikai relevanciája nem ismert.

A Tdap vagy HPV vakcinák Dengvaxia-val történő együttes alkalmazásakor ezen vizsgálatok egyikében sem találtak bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a vakcinák reaktogenitásának mértéke megnövekedett vagy a biztonságossági profiljuk megváltozott volna.

Ha a Dengvaxia-t egy másik, injekciós alkalmazott vakcinával egyidőben alkalmazzák, akkor a védőoltásokat mindig különböző területre kell beadni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Ahogy más, élő, attenuált vakcinák esetében is, a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlót kell alkalmazniuk minden dózis után legalább egy hónapig.

Terhesség

Állatkísérletek nem mutattak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat reprodukzív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Dengvaxia terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Ezek az adatok nem elegendők a Dengvaxia terhességre, magzati fejlődésre és a születés utáni fejlődésre kifejtett esetleges hatásainak megállapítására.
A Dengvaxia élő, attenuált vakcina, ezért terhesség alatt nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Állatkísérletek nem mutattak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a szoptatás tekintetében. Rendkívül korlátozott ismeretek állnak rendelkezésre a dengue-vírus anyatejbe történő kiválasztódására vonatkozóan.

Továbbá – figyelembe véve, hogy a Dengvaxia élő, attenuált vakcina, és a szoptató nőknél alkalmazott Dengvaxia-ról nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre a forgalomba hozatalt követően – a vakcina ellenjavalltszoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Nem végeztek vizsgálatokat a termékenységre gyakorolt hatásról.

Állatkísérletek nem mutattak káros hatásokat a női termékenységre vonatkozóan (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Dengvaxia kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett reakció a fejfájás (51%), az injekció beadási helyén jelentkező fájdalom (49%), a rossz közérzet (41%), az izomfájdalom (41%), a gyengeség (32%) és a láz (14%) volt.

A mellékhatások a vakcina beadását követő 3 napon belül alakultak ki a láz kivételével, amely az oltás után 14 napon belül jelentkezett. A mellékhatások rövid ideig tartottak (0-3 nap).

A szisztémás mellékhatások jellemzően ritkábbak voltak a második és a harmadik Dengvaxia adagjának beadása után, mint az első adag után.

A dengue-szeropozitív alanyoknál összességében ugyanazok a mellékhatásokat figyelték meg, de kisebb gyakorisággal.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat a következő gyakorisági kategóriák alapján csoportosítva ismerteti a táblázat:

Nagyon gyakori: $\geq 1/10$

Gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$

Nem gyakori: $\geq 1/1000 - < 1/100$

Ritka: $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$

Nagyon ritka: $< 1/10\,000$

Az **1. táblázat**ban ismertetett biztonságossági profil a kiválasztott klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő alkalmazás összesített elemzésén alapszik.

1. táblázat: Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni felügyelet során jelentett mellékhatások

Szervrendszer <u>Észlelt mellékhatás</u>	6 és betöltött 18. év közötti gyermekek és serdülők	18 és 45 év közötti felnőttek
	<u>Gyakoriság</u>	<u>Gyakoriság</u>
Fertőzések és parazitafertőzése		
Felső légúti fertőzés	Nem gyakori	
Nasopharyngitis	<u>Ritka</u>	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Lymphadenopathia	<u>Nincs⁺</u>	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
Allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciókat is*	<u>Nagyon ritka</u>	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Fejfájás	<u>Nagyon gyakori</u>	
Szédülés	<u>Ritka</u>	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
<u>Köhögés</u>	<u>Ritka</u>	Nem gyakori
Oropharyngealis fájdalom	<u>Ritka</u>	Nem gyakori
<u>Orrfolyás</u>	<u>Ritka</u>	<u>None⁺</u>
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
<u>Hányás</u>	Nem gyakori	
<u>Hányinger</u>	<u>Ritka</u>	Nem gyakori
Szájszárazság	<u>Nincs⁺</u>	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Bőrkütés	<u>Ritka</u>	Nem gyakori
<u>Urticaria</u>	<u>Ritka</u>	<u>None⁺</u>
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
<u>Myalgia</u>	<u>Nagyon gyakori</u>	
Nyaki fájdalom	<u>Ritka</u>	Nem gyakori
<u>Arthralgia</u>	<u>Nincs⁺</u>	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Rossz közérzet	<u>Nagyon gyakori</u>	
<u>Asthenia</u>	<u>Nagyon gyakori</u>	
<u>Láz</u>	<u>Nagyon gyakori</u>	Gyakori
<u>Hidegrázás</u>	<u>Ritka</u>	Nem gyakori
Kimerültség	<u>Nincs⁺</u>	Nem gyakori
Az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom	<u>Nagyon gyakori</u>	
Az injekció beadásának helyén fellépő erythema	<u>Nagyon gyakori</u>	Gyakori
Az injekció beadásának helyén fellépő duzzanat	Gyakori	
Az injekció beadásának helyén fellépő viszketés	Nem gyakori	Gyakori
Az injekció beadásának helyén fellépő induratio	Nem gyakori	
Az injekció beadásának helyén fellépő vérzés	Nem gyakori	<u>Ritka</u>
Az injekció beadásának helyén fellépő haematoma	Nem gyakori	Gyakori
Az injekció beadásának helyén fellépő melegség	<u>Nincs⁺</u>	Nem gyakori

* Spontán bejelentésből származó mellékhatások.

⁺ Nem figyelték meg ebben a betegcsoportban

Kórházi kezelést igénylő és/vagy klinikailag súlyos dengue-láz hosszú távú biztonságossági utánpótlásának adatai

Három hatásossági vizsgálatban feltáró jellegű elemzést végeztek az első injekció beadása után hosszú távú utánpótlás során. Ebben az elemzésben a dengue-láz – beleértve a klinikailag súlyos dengue-lázat is (elsősorban 1. vagy 2. fokú vérzéssel dengue-láz [WHO 1997]) – miatti hospitalizáció kockázatának emelkedését figyelték meg azoknál a vakcináltaknál, akik korábban nem kaptak dengue-fertőzést. A pivotális klinikai vizsgálatokból nyert adatok szerint 6 éves időtartam alatt olyan betegeknek, akik korábban nem estek át dengue-vírus fertőzésen, a Dengvaxia-val beoltott 6 - 16 éveseknél az oltást nem kapottakhoz képest a súlyos dengue fertőzés kockázata növekedett, ugyanabban a korcsoportban.

A hosszú távú elemzésből származó becslések arra utalnak, hogy a magasabb kockázat elsősorban az első injekció utáni 3. évben alakult ki.

Ezt a magasabb kockázatot nem figyelték meg azoknál, akik korábban már fertőződtek dengue-vírussal (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

6 és betöltött 18. év közötti gyermekek és serdülők adatai

Gyermekeknek gyakrabban figyeltek meg lázat és az injekció beadásának helyén fellépő erythemát (nagyon gyakori), mint felnőtteknél (gyakori).

Csalánkiütésről (ritka) csak 6 és betöltött 18. év közötti betegeknek számoltak be,

6 évesnél fiatalabb, azaz a javasolt életkor alatti gyermekek adatai

A 6 évesnél fiatalabb résztvevőket magába foglaló reaktogenitási alcsoportba 2192 beteg tartozott a következő eloszlásban: 1287, 2 évesnél fiatalabb, 905, 2 és betöltött 6. év közötti.

A 2 és betöltött 6. év közötti résztvevőknél a 6 évesnél idősebb résztvevőkkel összehasonlítva gyakrabban számoltak be duzzanatról az injekció helyén (gyakoriság: nagyon gyakori), valamint további mellékhatásokat is jelentettek (gyakoriság: nem gyakori): maculopapulosus kiütés és étvágyvesztés.

A korábbi dengue-fertőzésen át nem esett 2 és betöltött 6. év közötti résztvevőknél a hosszú távú biztonságossági utánpótlás adatai a hospitalizációt igénylő dengue-láz – beleértve a klinikailag súlyos dengue-lázat is – magasabb kockázatát mutatták korábbi dengue-fertőzésen át nem esett oltottaknál a nem oltottakhoz képest (lásd 4.4 pont).

A 2 éves kor alatti résztvevőknél a Dengvaxia beadása után leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: láz, ingerlékenység, étvágyvesztés, szokatlan sírás és az injekció beadási helyének érzékenysége.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, virális vakcinák, ATC kód: J07BX04

Hatásmechanizmus

A Dengvaxia élő, attenuált vírusokat tartalmaz. Beadás után a vírusok helyben replikálódnak, ezzel neutralizáló antitestek termelését és sejt mediálta immunválaszt váltanak ki a dengue-vírus négy szerotípusa ellen.

Klinikai hatásosság

A Dengvaxia klinikai hatékonyságát 3 vizsgálatban értékelték: egy alátámasztó IIb fázisú hatásossági vizsgálatban (CYD23) Thaiföldön, valamint két széleskörű, pivotális III. fázisú hatásossági vizsgálatban CYD14: Ázsiában (Indonézia, Malajzia, Fülöp-szigetek, Thaiföld, Vietnám) és CYD15: Latin-Amerikában (Brazília, Kolumbia, Hondurasz, Mexikó, Puerto Rico).

A IIb fázisú vizsgálatban, összesen 4 002, 4 és betöltött 12. év közötti vizsgálati alany kapott randomizáltan Dengvaxia-t vagy kontrollt függetlenül attól, hogy korábban átesett-e dengue-vírus fertőzésen. Ezen alanyok közül 3285 volt 6 és betöltött 12. év közötti (2184 a vakcinacsoportban, 1101 pedig a kontrollcsoportban vett részt).

A 2 pivotális III. fázisú vizsgálatban (CYD14 és CYD15), összesen kb. 31 000, 2 – 16 éves vizsgálati alany kapott randomizáltan Dengvaxia-t vagy placebót függetlenül attól, hogy korábban átesett-e dengue-vírus fertőzésen. E vizsgálati alanyok közül 19 107 kapott Dengvaxia-t (5193 résztvevő a CYD14, 13 914 résztvevő a CYD15 vizsgálatban), illetve 9538 kapott placebót (2598 résztvevő a CYD14, 6940 résztvevő a CYD15 vizsgálatban) a 6–16 éves korosztályban.

A CYD14 és a CYD15 vizsgálat kezdetén a dengue szeroprevalenciája a vizsgálóhelyek teljes populációjában 52,8–81,1% (CYD14: Ázsia és a csendes-óceáni térség), illetve 55,7–92,7% (CYD15: Latin-Amerika) között volt.

A hatásosságot az aktív fázis 25 hónapja során értékelték. A megfigyelést úgy tervezték, hogy súlyosságtól függetlenül lehetőleg az összes, tünetekkel járó, virológiailag igazolt dengue-eset (VCD) észlelése megtörténjen. A tünetekkel járó dengue incidenciák aktív nyomonkövetése az első injekció beadásának napján kezdődött, és a harmadik injekció beadását követően 13 hónapig tartott.

Az elsődleges végpont tekintetében a harmadik injekció utáni 28. napot követő 12 hónap során bekövetkező, tünetekkel járó VCD incidenciáját hasonlították össze a vakcina és a kontrollcsoport között.

A vakcina hatásosságának feltáró analízisét dengue-szerológiai státusz alapján, plakkredukciós neutralizációs teszttel (PRNT50), kiinduláskor (az első injekció beadása előtt) végezték az immunogenitás alcsoportba tartozó 2000 vizsgálati alanyból mind a CYD14 és CYD15 vizsgálatokban, és 300 vizsgálati alanyból a CYD23 vizsgálatban. Ebben az alcsoportban a 2580, 6-16 éves résztvevő közül (kb. 80%), akik dengue-szeropozitívak voltak az oltás beadása előtt, 1729-en kaptak vakcinát (656-an a CYD14, illetve 1073-an a CYD15 vizsgálatban), és 851-en placebót (339-en a CYD14, és 512-en a CYD15 vizsgálatban) (lásd még az immunogenitásról szóló alpontot).

6–16 éves, endémiás területen élő alanyok klinikai hatásossági adatai, bármilyen kezdeti szerostátusszal

A Vakcina Hatásossági (vaccine efficacy, VE) eredményeket az elsődleges végpontra nézve (tünetekkel járó VCD incidencia az első dózis beadását követő 25 hónap során) a **2. táblázat** foglalja össze a CYD14, a CYD15 és a CYD23 vizsgálatokban részt vett 6–16 éves alanyoknál bármilyen kezdeti szerostátusszal.

2. táblázat: Az első dózis beadását követő 25 hónap során jelentett, tünetekkel járó, a 4 szerotípus bármelyike által okozott dengue-láz (VCD) esetekkel szembeni VE, 6–16 éves alanyoknál, bármilyen kezdeti szerostátusszal

	CYD14		CYD15		CYD23		Összesített CYD14+CYD15		Összesített CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport
Esetek / személy- évek	166/10352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	4555/41571	651/20427
VE % (95%-os 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: betegek száma vizsgálatonként

Esetek: betegek száma, akiknél legalább egy, tünetekkel járó, virológiailag igazolt dengue incidens merült fel az adott időszakban.

Személy-évek: összesített kockázati idő (években) a vizsgálati időszakban részt vett alanyokra számítva. CI: konfidencia intervallum

*** A CYD14, 15 és 23 összesített eredményeit elővigyázatossággal kell értékelni, ugyanis a dengue megerősítésére használt teszt, valamint az akut lázas megbetegedés meghatározása eltérő a CYD14/15 és a CYD23 esetében.

6–16 éves résztvevőknél mindhárom vizsgálatban (CYD14, CYD15 és CYD23) igazolták a Dengvaxia hatásosságát a tünetekkel járó, a 4 szerotípus bármelyike által kiváltott, virológiailag igazolt dengue-lázzal (VCD) szemben (lásd **2. táblázat**).

6–16 éves, endémiás területen élő résztvevők klinikai hatásossági adatai, dengue-pozitív szerostátusszal kiinduláskor

Vakcinahatásosság (VE) a tünetekkel járó VCD-vel szemben, 6–16 éves vizsgálati alanyoknál

A 6 - 16 éves, kiinduláskor szeropozitív alanyoknál az első dózis beadását követő 25 hónap során előforduló, tünetekkel járó VCD esetek feltáró elemzése alapján kapott VE eredményeket a 3. táblázat foglalja össze a CYD14, a CYD15 és a CYD23 immunogenitási alcsoportvizsgálatokra vonatkozóan.

3. táblázat: Az első dózis beadását követő 25 hónap során jelentett, tünetekkel járó, a 4 szerotípus bármelyike által okozott dengue-láz (VCD) esetekkel szembeni VE, 6–16 éves (kiinduláskor dengue-szeropozitív) alanyoknál

	CYD14		CYD15		CYD23		Összesített CYD14+CYD15		Összesített* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport	Vakcina csoport	Kontroll csoport
Esetek / személy-évek	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95%-os 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: betegek száma vizsgálatonként

Esetek: betegek száma, akiknél legalább egy, tünetekkel járó, virológiailag igazolt dengue incidens merült fel az adott időszakban.

Személy-évek: összesített kockázati idő (években) a vizsgálati időszakban részt vett alanyokra számítva.

CI: konfidencia intervallum.

NC: nem számolták ki (a vakcina-, ill. a kontrollcsoportban nem történt eset, ezért nem lehet meghatározni sem a VE-t, sem a

CI-t)

* A CYD14, 15 és 23 összevont eredményeit elővigyázatossággal kell értékelni, ugyanis a dengue megerősítésére használt teszt, valamint az akut lázas megbetegedés meghatározása eltérő a CYD14/15 és a CYD23 esetében.

Az összesített vakcinahatásosság (VE) szempontjából a négy szerotípust vették figyelembe. Az adatok korlátozottak, mivel a kiindulási immunstátuszt kezdetben a betegek egy korlátozott alcsoportjában dokumentálták. A kiinduláskor szeropozitív, 6–16 éves alanyoknál az első dózis beadását követő 25 hónapban az 1. szerotípus [76,8 (46,1; 90,0)] és a 2. szerotípus [55,5 (-15,5; 82,8)] okozta, tünetekkel járó VCD elleni VE az észlelt tendencia szerint alacsonyabb, mint a 3. szerotípus [89,6 (63,7; 97,0)] és a 4. szerotípus [96,5 (73,4; 99,5)] esetén (a CYD14, CYD15 és CYD23 vizsgálat immunogenitási alcsoportjai). A hatásosság a 6–8 éves korcsoportban valamivel alacsonyabb tendenciát mutat, mint a 9–16 éves gyermekek körében.

Vakcinahatásosság (VE) a hospitalizációt igénylő és súlyos VCD esetekkel szemben, a 6–16 éves vizsgálati alanyoknál

A 6–16 éves, kiinduláskor szeropozitív immunitású alcsoportban a CYD14 vizsgálatban 2, a CYD15 vizsgálatban pedig 1 klinikailag súlyos VCD esetet jelentettek az első injekció beadását követő 25 hónapos periódusban a kontrollcsoportban, míg a vakcinacsoportban egy esetet sem jelentettek. A CYD14 vizsgálatban 8 hospitalizációt igénylő VCD esetet jelentettek a kontrollcsoportban és 1-et a vakcinacsoportban, a CYD15 vizsgálatban pedig 2 hospitalizációt igénylő VCD esetet jelentettek a kontrollcsoportban, míg a vakcinacsoportban egyet sem. Ezekből az adatokból további következtetések nem vonhatók le, mivel az immunogenitási alcsoportban elenyésző számban fordultak elő esetek.

A hatásosságot a közepes/nagy mértékben endémiás területeken értékelték. A védettség nagyságrendje nem feltétlenül extrapolálható más epidemiológiai helyzetekre.

18–45 éves, endémiás területen élő résztvevők klinikai hatásossági adatai

Nem végeztek klinikai hatásossági vizsgálatot endémiás területeken élő 18–45 éveseknél. A vakcina klinikai hatásossága az immunogenitási adatok áthidalásán alapul (lásd alább, a 18–45 éves, endémiás területen élő személyek immunogenitási adatai című pontban).

Hosszú távú védettség

Korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a hatásosság az idő elteltével csökkenő tendenciát mutat. Az első dózist követő utánkövetés utolsó 2 évében (5. és 6. év) a tünetekkel járó VCD-vel szembeni vakcinahatásosság (immunogenitási alcsoport, CYD14+CYD15 összevonva) 14,6% volt (95%-os CI: 74,7; 58,3) a 6–16 éves, korábbi dengue-vírusfertőzésen átesett vizsgálati alanyoknál. A hatásosság fennmaradása az adott epidemiológiai helyzettől függően változhat.

Immunogenitás

Még nem határozták meg a védettség immunológiai küszöbértékét. A klinikai fejlesztés során összesen 7262 olyan, 9 hónapos és 60 év közötti résztvevőtől gyűjtöttek immunogenitási adatokat, akik legalább egy injekciót kaptak a védőoltásból.

E résztvevők közül összesen 3498 endémiás területről származó és pozitív dengue szerostátuszú, 6–45 éves résztvevő kapott legalább egy adag Dengvaxia-t. A többség 6 és betöltött 18. év közötti volt (n = 2836).

A klinikai fejlesztés során mindegyik szerotípus elleni neutralizáló antitest titer plakkredukciós neutralizációs teszt (PRNT) alkalmazásával határozták meg és a titerek mértani átlagaként (GMT) mutatták be.

Az alábbi táblázatokban a kiindulási (az első injekció beadása előtti) dengue-szerostátusz meghatározása a következő volt:

- Dengue-szeropozitivitás, amennyiben a PRNT50 titer ≥ 10 [1/dil] (mennyiség meghatározás alsó határértéke) legalább egy szerotípus ellen.
- Dengue-szeronegativitás, amennyiben a PRNT50 titer alacsonyabb, mint a 4 szerotípus bármelyikének mennyiségi meghatározási alsó határértéke.

6–8 éves, endémiás területen élő személyek immunogenitási adatai

A CYD14 vizsgálat 6–8 éves résztvevőinek kiindulási és 28 nappal a 3. adag után észlelt GMT-értékeit az 4. táblázat sorolja fel.

4. táblázat: A CYD14 vizsgálat 6–8 éves, dengue szeropozitív, endémiás területen élő résztvevőinek immunogenitása

Vizsgálat	N	1. szerotípus		2. szerotípus		3. szerotípus		4. szerotípus	
		1. dózis előtti GMT (95%-os CI)	3. dózis utáni GMT (95%-os CI)	1. dózis előtti GMT (95%-os CI)	3. dózis utáni GMT (95%-os CI)	1. dózis előtti GMT (95%-os CI)	3. dózis utáni GMT (95%-os CI)	1. dózis előtti GMT (95%-os CI)	3. dózis utáni GMT (95%-os 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: azon résztvevők száma, akiknél rendelkezésre áll az adott végpontra vonatkozó antitesttiter

Azok a résztvevők dengue szeropozitívak, akiknél kiinduláskor legalább egy dengue-szerotípus elleni titer eléri vagy meghaladja az LLOQ-t

CI: konfidencia intervallum

CYD14: Indonézia, Malajzia, Fülöp-szigetek, Thaiföld, Vietnám.

9 és betöltött 18. év közötti, endémiás területen élő személyek immunogenitási adatai

A CYD14 és a CYD15 vizsgálatok 9–16 éves résztvevőinek kiindulási és 28 nappal a 3. adag után észlelt GMT-értékeit az 5. táblázat sorolja fel.

5. táblázat: A CYD14 és a CYD15 vizsgálatok 9–16 éves, dengue szeropozitív, endémiás területen élő résztvevőinek immunogenitása

Vizsgálat	N	1. szerotípus		2. szerotípus		3. szerotípus		4. szerotípus	
		Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os CI)	Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os CI)	Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os CI)	Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os 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: azon résztvevők száma, akiknél rendelkezésre áll az adott végpontra vonatkozó antitesttiter

Azok a résztvevők dengue szeropozitívak, akiknél kiinduláskor legalább egy dengue-szerotípus elleni titer eléri vagy meghaladja az LLOQ-t

CI: konfidencia intervallum

CYD14: Indonézia, Malajzia, Fülöp-szigetek, Thaiföld, Vietnám.

CYD15: Brazília, Kolumbia, Honduras, Mexikó, Puerto Rico.

18–45 éves, endémiás területen élő személyek immunogenitási adatai

A végleges összetételű CYD dengue vakcina immunogenitását 18 – 45 éves, endémiás területen élő felnőttél összesen 3, ázsiai és csendes-óceáni térségben végzett vizsgálatban értékelték (CYD22: Vietnám, CYD28: Szingapúr, és CYD47: India).

A 18–45 éves résztvevők kiindulási és 28 nappal a 3. adag után észlelt GMT-értékeit a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat: 18–45 éves, dengue szeropozitív, endémiás területen élő résztvevők immunogenitása

Vizsgálat	N	1. szerotípus		2. szerotípus		3. szerotípus		4. szerotípus	
		Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os CI)	Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os CI)	Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os CI)	Az 1. injekció előtti GMT (95%-os CI)	A 3. injekció utáni GMT (95%-os 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: azon résztvevők száma, akiknél rendelkezésre áll az adott végpontra vonatkozó antitesttiter

Azok a résztvevők dengue szeropozitívak, akiknél kiinduláskor legalább egy dengue-szerotípus elleni titer eléri vagy meghaladja az LLOQ-t

CI: Konfidencia intervallum

CYD28: Alacsony endémiás ország

CYD22: Vietnám; CYD28: Szingapúr; CYD47: India;

A hatásosság áthidalása a fenti, rendelkezésre álló adatokon és az általános eredményeken alapul. Az endémiás régiókban élő, 18–45 éves felnőtteken végzett vizsgálatokból elérhető immunogenitási adatok alapján a 3. injekció utáni GMT-értékek mindegyik szerotípus ellen általában magasabbak felnőtteknél, mint gyermekek és serdülők esetében a CYD14 és a CYD15 vizsgálatban. Ennélfogva endémiás területeken élő felnőtteknél várható védetség kialakulása, bár a hatásosság mértéke a gyermekek és serdülők esetében megfigyeltékhez képest nem ismert.

Az antitestek hosszú távú fennmaradására vonatkozó adatok

A CYD14 és a CYD15 vizsgálatban a 6 éves és ennél idősebb alanyoknál a GMT-értékek a 3. dózis után akár 5 évig fennmaradtak. A harmadik injekciót követő 5. évben a GMT-értékek továbbra is

magasabbak voltak, mint a vakcinálás előtti GMT-értékek, annak ellenére, hogy mind a 4 szerotípus esetében a GMT-értékek csökkenését figyelték meg a 3. dózis utáni GMT-értékekhez képest. A GMT-értékek szintje a kiindulási életkortól és dengue-szerostátustól függ.

Endémiás területen élő, 9–50 éves vizsgálati alanyoknál vizsgálták a 3 dózisos oltási rend után beadott emlékeztető dózis hatását (CYD63, CYD64, CYD65 vizsgálat). Az emlékeztető dózis után a neutralizáló ellenanyagok titere nem vagy csak enyhe mértékben, átmenetileg emelkedett. Az emlékeztető dózis hatása szerotípusonként és vizsgálatonként változott. Egyelőre nem világos annak mechanizmusa és klinikai jelentősége, hogy a Dengvaxia emlékeztető dózisának hatása miért marad el vagy miért korlátozott.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat a Dengvaxia-val.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt adagolású dózistoxicitási (beleértve a lokális tolerancia értékelését), valamint egy reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási programból származó nem klinikai jellegű biztonságossági adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Egy neurovirulenciavizsgálat kimutatta, hogy a CYD dengue-vakcina nem neurotoxikus.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por:

Esszenciális aminosavak, köztük a fenilalanin

Nem esszenciális aminosavak

Arginin-hidroklorid

Szacharóz

Trehalóz-dihidrát

Szorbit (E420)

Trometamol

Karbamid

Sósav és nátrium-hidroxid a pH beállításához

Oldószer:

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Dengvaxia nem keverhető semmilyen más vakcinával vagy gyógyszerkészítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

A mellékelt oldószerrel történő feloldás után a Dengvaxia-t azonnal fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Dengvaxia feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

- Por (5 adag) injekciós üvegben (I. típusú üveg) dugóval (halobutil) és lepattintható zárókupakkal (alumínium, polipropilén) + 2,5 ml oldószer injekciós üvegben (I. típusú üveg) dugóval (halobutil) és lepattintható zárókupakkal (alumínium, polipropilén)

5 db-os csomagolás.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A készítmény ne érintkezzen fertőtlenítőszerrel, ezek ugyanis inaktiválhatják a vakcinában található vírusokat.

Beadás előtt fel kell oldani a Dengvaxia-t.

A Dengvaxia feloldásának folyamata a következő: a sötétszürke lepattintható zárókupakkal ellátott 5 adagos injekciós üvegben található oldat (0,9%-os nátrium-klorid oldat) teljes mennyiségét át kell vinni a fagyasztva szárított port tartalmazó, középbarna színű lepattintható zárókupakkal ellátott 5 adagos injekciós üvegbe. A művelethez steril tűt és fecskendőt kell használni.

1. Az oldószer átviteléhez steril fecskendőt és tűt használjon.
2. Vigye át az oldószert tartalmazó (sötétszürke lepattintható zárókupakos) injekciós üveg teljes tartalmát a port tartalmazó (középbarna lepattintható zárókupakos) injekciós üvegbe.
3. Óvatosan, körkörös mozdulatokkal mozgassa az injekciós üveget, amíg a por teljesen fel nem oldódik.

Beadás előtt szemrevételezni kell a szuszpenziót. Feloldás után a Dengvaxia tiszta, színtelen folyadék, amelyben fehér vagy áttetsző részecskék fordulhatnak elő (ezek endogén természetűek).

Miután teljesen feloldódott a por, szívjon fel 0,5 ml-t a kész szuszpenzióból ugyanabba a fecskendőbe. Az 5 dózis mindegyikét új fecskendőbe, új tű használatával kell felszívni. A javasolt tűméret 23G vagy 25G.

Mindegyik injekció előtt még egyszer óvatosan, körkörös mozdulatokkal meg kell mozgatni a kész oldatot tartalmazó injekciós üveget.

A mellékelt oldószerral történő feloldás után a Dengvaxia-t 6 órán belül fel kell használni.

A részben felhasznált injekciós üvegeket 2 °C és 8 °C között (vagyis hűtőszekrényben), fénytől védve kell tárolni.

A vakcina megmaradt dózisait az immunizálási alkalom végén vagy a feloldást követő 6 órán belül ki kell dobni (attól függően, hogy melyik következik be előbb).

A részben felhasznált, több adagos injekciós üveget azonnal ki kell dobni a következő esetekben:

- Nem tartották be teljes mértékben a dózis steril felszívására vonatkozó előírásokat.
- Nem használtak új steril fecskendőt és tűt az összes korábbi dózis feloldásához vagy felszívásához.
- Gyanítható, hogy a részben felhasznált injekciós üveg beszenyeződött.

- Láthatóan szennyeződött a készítmény, például megváltozott a külleme.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1338/005

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. augusztus 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **Gyártási tételek hivatalos végfelszabadítása**

A gyártási tétel hivatalos végfelszabadítása: az Európai Parlament és Tanács 2001/83/EK irányelvének 114. cikke értelmében, a gyártási tétel hivatalos végfelszabadítását egy állami laboratórium vagy egy erre a célra kijelölt laboratórium végezheti.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített

verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Dengvaxia forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély tulajdonosának mindegyik tagállamban egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatóságokkal az edukációs program formája és tartalma tekintetében, beleértve a kommunikációs eszközöket, a disztribúció módjait, és a program bármely egyéb aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy a Dengvaxia-t forgalmazó összes tagállamban a Dengvaxia-t felírni szándékozó összes orvosnak legyen hozzáférése/kapjon oktatócsomagot, amely a következőket tartalmazza:

- Orvosoknak szóló oktatóanyag

Az orvosoknak szóló oktatóanyagnak a következőket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás
- Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak az alábbi kulcselemeket kell tartalmaznia:

- Azt, hogy a súlyos és/vagy hospitalizációt igénylő dengue-láz kialakulásának fokozott a kockázata olyanoknál, akik a vakcinációt megelőzően nem fertőződtek meg dengue-vírussal;
- Azt, hogy az egészségügyi szakembereknek a vakcináció előtt a korábbi dengue-vírusfertőzést laboratóriumi vizsgálattal megerősített kórtörténeti adatok, vagy szerológiai vizsgálat alapján dokumentálni kell;
- Az egészségügyi szakemberek olyan módszereket kell alkalmazniuk, amelyeknek a teljesítőképessége megfelelő a területi epidemiológiai adatok alapján, specificitás és keresztreakció szempontjából.
- Azt, hogy az egészségügyi szakembereknek ismerniük kell a dengue-vírusfertőzésre utaló korai figyelmeztető tüneteket.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Dengvaxia – por (1 adag) injekciós üvegben + 0,5 ml oldószer előretöltött fecskendőben 2 külön tűvel ellátva.

**Dengvaxia por (1 adag) injekciós üvegben + 0,5 ml oldószer előretöltött fecskendőben
1 vagy 10 db-os csomagolás**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dengvaxia por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz előretöltött fecskendőben
tetraavalens dengue-vakcina (élő, attenuált)

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Feloldás után egy adag (0,5 ml) tartalma: 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀ a sárgaláz és dengue-vírus mindegyik (1., 2., 3. és 4.) (elő, attenuált) szerotípusának kimérájából.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

Por: esszenciális aminosavak, köztük a fenilalanin, nem esszenciális aminosavak, arginin-hidroklorid, szacharóz, trehalóz-dihidrát, szorbit, trometamol, karbamid, sósav, nátrium-hidroxid.

Oldószer: nátrium-klorid (0,4%), injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por (1 adag) injekciós üvegben + 0,5 ml oldószer előretöltött fecskendőben 2 külön tűvel ellátva

Por (1 adag) injekciós üvegben + 0,5 ml oldószer előretöltött fecskendőben

1 vagy 10 db-os csomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szubkután alkalmazásra feloldás után.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót, amelyben a feloldással kapcsolatos utasítások is megtalálhatók.

A Dengvaxia-t a mellékelt oldószerrel oldja fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh. {ÉÉÉÉ.HH.}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható! Fénytől védve tartandó.

Feloldás után azonnal fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1338/001

EU/1/18/1338/002

EU/1/18/1338/003

EU/1/18/1338/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Dengvaxia – por (1 adag) injekciós üvegben

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Dengvaxia, por injekcióhoz
tetraavalens dengue-vakcina (élő, attenuált)
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh. {ÉÉÉÉ.HH.}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 adag
1 a.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Dengvaxia – oldószer előretöltött fecskendőben (0,5 ml)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer Dengvaxia feloldásához
NaCl (0,4%)

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh. {ÉÉÉÉ.HH.}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 adag – 0,5 ml
1a.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Dengvaxia – por (5 adag) injekciós üvegben + 2,5 ml oldószer injekciós üvegben. 5 db-os csomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dengvaxia por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz több adagos tartályban
tetraavalens dengue-vakcina (élő, attenuált)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Feloldás után egy adag (0,5 ml) tartalma: 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀ a sárgaláz és dengue-vírus mindegyik (1., 2., 3. és 4.) (elő, attenuált) szerotípusának kimérájából.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

Por: esszenciális aminosavak, köztük a fenilalanin, nem esszenciális aminosavak, arginin-hidroklorid, szacharóz, trehalóz-dihidrát, szorbit, trometamol, karbamid, sósav, nátrium-hidroxid.

Oldószer: nátrium-klorid (0,9%), injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por (5 adag) injekciós üvegben + 2,5 ml oldószer injekciós üvegben
5 db-os csomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szubkután alkalmazásra feloldás után.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót, amelyben a feloldással kapcsolatos utasítások is megtalálhatók.

A Dengvaxia-t a mellékelt oldószerrel oldja fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh {ÉÉÉÉ.HH.}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható! Fénytől védve tartandó.

Feloldás után 6 órán belül fel kell használni, amennyiben 2 °C és 8 °C között tárolták.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1338/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Dengvaxia – por (5 adag) injekciós üvegben

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Dengvaxia, por injekcióhoz
tetraavalens dengue-vakcina (élő, attenuált)
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh. {ÉÉÉÉ.HH.}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL

Gy.sz.

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 adag
5 a.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Dengvaxia – oldószer injekciós üvegben (2,5 ml)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer a Dengvaxia feloldásához
NaCl (0,9%)

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh {ÉÉÉÉ.HH.}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 adag – 2,5 ml
5 a.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Dengvaxia por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz előretöltött fecskendőben tetraavalens tongue-vakcina (élő, attenuált)

Mielőtt Ön vagy gyermeke megkapja a védőoltást, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet!
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez!
- Ezt a védőoltást az orvos kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak!
- Ha Önél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert! Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Dengvaxia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dengvaxia Önél vagy gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Dengvaxia-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dengvaxia-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Dengvaxia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Dengvaxia egy védőoltás. A készítmény a dengue- (ejtsd: dengi) vírus 1., 2., 3. vagy 4. szerotípusa által okozott dengue-láz ellen nyújt védelmet Önnek vagy gyermekének. A készítmény a vírus ezen 4 változatát tartalmazza, amelyeket legyengítettek, hogy ne tudják kiváltani a betegséget.

A Dengvaxia-t olyan 6 és 45 év közötti felnőtteknek, fiataloknak és gyermekeknek adják, akiknél teszttel igazolható, hogy korábban átestek dengue-vírus fertőzésen (lásd még 2. és 3. pont).

A Dengvaxia-t a hivatalos ajánlásokkal összhangban kell alkalmazni.

Hogyan hat a védőoltás?

A Dengvaxia hatására a szervezet természetes védelme (az immunrendszer) ellenanyagokat termel, amelyek segítik a dengue-láz vírusai elleni védekezést abban az esetben, ha a szervezet a későbbiekben találkozik ezekkel a vírusokkal.

Mi a dengue-vírus és a dengue-láz?

Ez egy vírusos betegség, amely az *Aedes* nemzetségbe tartozó szúnyogok csípésével terjed. A fertőzött személyből származó vírus szúnyogcsípés útján áterjedhet másokra már körülbelül 4-5, de legfeljebb 12 nappal az első tünetek kialakulását követően. A dengue-vírus nem terjed közvetlenül emberről emberre.

A dengue-láz tünetei a következők lehetnek: láz, fejfájás, fájdalom a szemgolyó mögött, izom- és ízületi fájdalom, rosszullét (hányinger), hányás, megduzzadt nyirokcsomók vagy bőrkiütés. A tünetek rendszerint 2-7 napig állnak fenn. Lehetséges az is, hogy valaki elkapja a dengue-vírust, de nem alakulnak ki tünetei (tünetmentes).

A dengue-láz néha annyira súlyos, hogy kórházba kell utalni a beteget, ritkán pedig halált is okozhat. A súlyos esetek magas lázzal és a következők bármelyikével járhatnak: súlyos hasi fájdalom, tartós rosszullet (hányás), szapora légzés, súlyos vérzés, gyomorvérzés, ínyvérzés, fáradtság, nyugtalanság, kóma, görcsrohamok és szervi elégtelenség.

2. Tudnivalók a Dengvaxia Önnél vagy gyermekénél történő alkalmazása előtt

Annak érdekében, hogy a Dengvaxia biztosan megfelelő legyen Önnek vagy gyermekének, feltétlenül beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi pontok bármelyike érvényes Önre vagy gyermekére. Ha bármit nem ért, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ne alkalmazza a Dengvaxia-t, ha Ön vagy gyermeke

- ismerten allergiás a hatóanyagokra vagy a Dengvaxia (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- korábban súlyos allergiás reakciót tapasztalt a Dengvaxia alkalmazása után. Az allergiás reakció tünetei a következők lehetnek: viszkető kiütés, légszomj vagy az arc és a nyelv megduzzadása.
- immunrendszere (a szervezet természetes védelme) gyenge. Ezt okozhatja genetikai eltérés vagy HIV-fertőzés.
- az immunrendszert befolyásoló gyógyszert (például nagy adagban adott kortikoszteroidokat vagy kemoterápiát) alkalmaz. Kezelőorvosa csak 4 héttel a kezelés abbahagyása után kezdi el a Dengvaxia alkalmazását.
- terhes vagy szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ha a védőoltás beadása előtt még sosem fertőződött meg dengue-vírussal, lehetséges, hogy nagyobb valószínűséggel alakul ki Önnél súlyosabb dengue-láz. Kórházi kezelésre is szükség lehet, ha később megcsípi Önt egy dengue-vírussal fertőzött szúnyog.

A Dengvaxia beadása előtt az Ön kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző szakember ellenőrizni fogja, hogy Ön vagy gyermeke korábban átesett-e dengue-vírus fertőzésen, és tájékoztatja, ha vizsgálatot kell elvégezni.

A Dengvaxia alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, amennyiben Ön vagy gyermeke:

- hőemelkedést vagy magas lázat tapasztal, vagy akut betegségben szenved. Ön illetve gyermeke mindaddig nem kaphat Dengvaxia-t, amíg meg nem gyógyult.
- korábban egészségügyi problémát tapasztalt védőoltás beadását követően. Kezelőorvosa gondosan mérlegeli a védőoltás beadásának kockázatait és előnyeit.
- valaha elájult már injekció beadásakor. Az ájulás – néhány esetben elesés – elsősorban fiataloknál, tüvel beadott injekció után vagy akár a beadás előtt következhet be.
- tapasztalt már bármilyen allergiás reakciót a latexre. Az előretöltött fecskendő zárósapkája természetes gumi latex-származékot tartalmaz, ami latexérzékeny egyéneknek allergiás reakciókat okozhat.

Utazók

A védőoltás beadása nem javasolt, ha soha nem élt olyan helyen, ahol a dengue-fertőzés rendszeresen előfordul, és csak alkalmasszerűen tervezi az utazást olyan helyre, ahol a dengue-fertőzés rendszeresen előfordul.

Fontos információk az oltás nyújtotta védelemről

Mint minden védőoltás, így a Dengvaxia sem nyújt biztosan védelmet mindenkinek, akinek beadták. A védőoltás felvétele után se hagyja abba a szúnyogcsípés elleni védekezést.

Forduljon orvoshoz, ha a védőoltás beadása után úgy gondolja, hogy Ön vagy gyermeke dengue-fertőzést kaphatott, és ha a következő tünetek bármelyike kialakul: magas láz, súlyos hasi fájdalom, tartós hányás, szapora légzés, ínyvérzés, fáradtság, nyugtalanság és véres hányás.

További óvintézkedések

Tegyen intézkedéseket a szúnyogcsípések elkerülésére. Alkalmazzon rovarriasztókat, viseljen védőruhát és használjon szúnyoghálót.

Kisebb gyermekek

Ez a védőoltás 6 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható be, mivel a Dengvaxia biztonságosságát és hatásosságát nem bizonyították ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek vagy védőoltások és a Dengvaxia

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb védőoltásairól vagy gyógyszereiről!

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbi hatóanyagok valamelyikét szedi:

- a szervezet természetes védelmét (az immunrendszert) befolyásoló gyógyszerek (például nagy adagban adott kortikoszteroidok vagy kemoterápia). Ilyen esetben kezelőorvosa csak 4 héttel a kezelés abbahagyása után kezdi el a Dengvaxia alkalmazását. Ez azért van, mert a Dengvaxia nem hatna megfelelően.
- az ún. immunglobulin gyógyszerek, illetve immunglobulinokat tartalmazó vérkészítmények, például vér vagy vérplazma. Ilyen esetben kezelőorvosa csak 6 héttel, de lehetőleg inkább csak 3 hónappal a kezelés abbahagyása után kezdi el a Dengvaxia alkalmazását. Ez azért van, mert a Dengvaxia nem hatna megfelelően.

A Dengvaxia beadható diftéria (torokgyík), tetanusz (merevgörcs), pertusszisz (szamárköhögés) elleni védőoltásokkal vagy a humán papillómavírus által okozott megbetegedések elleni rekombináns védőoltásokkal együtt. Egynél több védőoltás alkalmazása esetén az injekciókat eltérő helyre kell beadni.

Terhesség és szoptatás

Ne alkalmazza a Dengvaxia-t, ha Ön vagy leánya terhes vagy szoptat. Ha Ön vagy leánya:

- fogamzóképes, hatásos fogamzásgátlást kell alkalmaznia a terhesség elkerülésére legalább egy hónapig a Dengvaxia minden egyes adagját követően.
- terhes, illetve ha esetében fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Dengvaxia alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Dengvaxia kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Dengvaxia fenilalanint, nátriumot és szorbitot tartalmaz

A Dengvaxia 41 mikrogramm fenilalanint tartalmaz 0,5 ml-es adagonként. Ártalmas lehet, ha Ön a fenilketonuriának nevezett ritka genetikai rendellenességben szenved, amely során a fenilalanin felhalmozódik, mert a szervezet nem tudja megfelelően eltávolítani.

A Dengvaxia kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 0,5 ml-es adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Dengvaxia 9,38 mg szorbitot tartalmaz 0,5 ml-es adagonként.

3. Hogyan kell alkalmazni a Dengvaxia-t?

A korábbi dengue-vírusfertőzést a kórtörténetben dokumentált, vagy a vakcina beadása előtt elvégzett teszttel kell igazolni.

A Dengvaxia-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be injekció formájában a felkarba a bőr alá (szubkután injekcióban). Tilos vérérbe fecskendezni a készítményt!

Ön vagy gyermeke 3, egyenként 0,5 ml-es injekciót kap – 6 hónaponként egyet.

- Az első injekcióra a kiválasztott vagy kijelölt napon kerül sor.
- A második injekció 6 hónappal később követi az első.
- A harmadik injekció 6 hónappal később követi a másodikat.

A Dengvaxia-t a hivatalos ajánlásokkal összhangban kell alkalmazni.

A védőoltás elkészítésére vonatkozó, orvosoknak és egészségügyi szakembereknek szóló utasítások a tájékoztató végén található.

Ha Önnél vagy gyermekénél kimarad egy Dengvaxia injekció

- Ha Ön vagy gyermeke kihagy egy előre tervezett injekciót, kezelőorvosa dönti el, mikor kell azt pótolni. Fontos, hogy Ön vagy gyermeke betartsa a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításait a további injekciókra vonatkozóan.
- Ha elfeledkezik róla, vagy ha nem tud visszamenni a megbeszélt időpontban, kérjen tanácsot kezelőorvosától, gyógyszerésztől vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől!

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert!

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Dengvaxia is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos allergiás (anafilaxiás) reakciók

Amennyiben az injekció beadásának helyt adó intézmény elhagyása után Önnél vagy gyermekénél a következő tünetek bármelyike kialakul, **haladéktalanul forduljon orvoshoz:**

- nehézlégzés
- kék nyelv vagy ajkak
- kiütés
- arc- vagy torokduzzanat
- alacsony vérnyomás, ami szédülést vagy ájulást okoz
- hirtelen vagy súlyos betegségérzet vagy kellemetlen érzet, amely szédülést és eszméletvesztést okozó vérnyomáscsökkenéssel, valamint a légzési nehézséggel összefüggésben szapora szívveréssel jár.

Ezek a jelek vagy tünetek (anafilaxiás reakciók) rendszerint nem sokkal az injekció beadása után alakulnak ki, amikor Ön vagy gyermeke még mindig a klinikán vagy az orvosi rendelőben van.

Bármilyen vakcina alkalmazása után előfordulhatnak, nagyon ritkán (10 000 emberből legfeljebb 1-et érinthetnek).

Egyéb súlyos reakciók

Néhány esetben olyanoknál, akik a védőoltás beadása előtt nem fertőződtek meg a dengue-vírussal, a dengue-vírussal fertőzött szúnyogcsípés után nagyobb valószínűséggel alakulhat ki súlyosabb dengue-láz, amely akár kórházi kezelést is szükségessé tehet. Ennek valószínűsége nagyobb az első injekció beadása utáni harmadik évben.

Egyéb mellékhatások

A következő mellékhatások klinikai vizsgálatokban fordultak elő gyermekeknél, fiataloknál és felnőtteknél. A mellékhatások többsége a Dengvaxia injekció beadása utáni 3 napon belül következett be.

Nagyon gyakori: (10 ember közül 1-nél többet érinthet)

- fejfájás
- izomfájdalom (mialgia)
- általános rossz közérzet
- gyengeség (asztenia)
- az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók: fájdalom és bőrpír (eritéma)
- láz.

Gyakori: (10 ember közül legfeljebb 1-et érinthet)

- az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók: vérömleny (hematóma), duzzanat és viszketés (pruritusz).

Nem gyakori: (100 ember közül legfeljebb 1-et érinthet)

- orr- vagy torokfertőzések (felső légúti fertőzések)
- orr- vagy torokfájdalom, illetve -duzzanat (nazofaringitisz)
- szédülésérzet
- torokfájás (orofaringeális fájdalom)
- köhögés
- rosszullét (hányinger)
- hányás
- bőrkivetés
- nyakfájás
- hidegrázás
- a bőr megkeményedése az injekció beadási helyén (induráció az injekció helyén)
- az injekció helyén jelentkező vérzés.

Nagyon ritka: (10 000 ember közül legfeljebb 1-et érinthet)

- allergiás reakciók

További mellékhatások felnőtteknél:

Nem gyakori: (100 ember közül legfeljebb 1-et érinthet)

- megduzzadt nyirokcsomók (limfadenopátia)
- szájszárazság
- ízületi fájdalom (artralgia)
- az injekció beadási helyének melegsége
- kimerültség

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél (6 és betöltött 18. év között):

Ritka: (1000 ember közül legfeljebb 1-et érinthet)

- orrfolyás
- viszkető kiütés (csalánkiütés).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Dengvaxia-t tárolni?

A Dengvaxia gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a Dengvaxia-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében tartsa a védőoltást a dobozában.

A mellékelt oldószerrel való elegyítés (feloldás) után a készítményt azonnal fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba! Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel! Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Dengvaxia?

- Feloldás után egy adag (0,5 ml) tartalma: 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀* és dengue-vírus mindegyik (1., 2., 3. és 4.) (elő, attenuált) szerotípusának és a sárgaláz vírus kimérájából**.
- * CCID₅₀: a sejt kultúra 50%-át megfertőző adag.
- ** Vero sejt kultúrában, rekombináns DNS-technológiával állítják elő. A készítmény genetikailag módosított szervezeteket (GMO) tartalmaz.
- Egyéb összetevők: esszenciális aminosavak, köztük a fenilalanin, nem esszenciális aminosavak, arginin-hidroklorid, szacharóz, trehalóz-dihidrát, szorbit (E420), trometamol, karbamid, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, és sósav és nátrium-hidroxid a pH beállításához.

Milyen a Dengvaxia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Dengvaxia por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz. A Dengvaxia egyadagos injekciós üvegbe kiszerelt por, valamint egyadagos előretöltött fecskendőbe kiszerelt oldószer (0,5 ml) 2 külön tűvel ellátva. Felhasználás előtt a port fel kell oldani az oldószerben.

A Dengvaxia 1 vagy 10 db-os csomagolásban kapható.

Nem mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A por fehér, homogén, fagyasztva szárított por, amely összegyűlhet az injekciós üveg aljánál (gyűrű alakú tömörödés alakulhat ki).

Az oldószer (0,4%-os nátrium-klorid oldat) átlátszó és színtelen oldat.

A mellékelt oldószerrel elvégzett feloldás után a Dengvaxia tiszta, színtelen folyadék, amelyben fehér vagy áttetsző részecskék fordulhatnak elő.

A forgalombahozatali engedély jogosultja:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó:

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

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

S A/S
Tel: +45 4516 7000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel.: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ.+30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie Europe
Tél: 0800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o
Tel.: +385 1 2078 500

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel.: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Magyarország

sanofi-aventis zrt
Tel.: +36 1 505 0055

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska

Sanofi Pasteur Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel.: +40(21) 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel.: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor
Tel : +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel.: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 – 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel.: +371 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

- Mint bármely más injekcióban adandó vakcina esetében, mindig megfelelő orvosi ellátást és felügyeletet kell biztosítani arra az esetre, ha anafilaxiás reakció következne be a Dengvaxia beadása után.
- A Dengvaxia nem keverhető más gyógyszerkészítményekkel ugyanabban a fecskendőben.
- A Dengvaxia semmilyen körülmények között nem adható be intravascularis injekcióban!
- Az immunizálást lehetőleg a deltaizom környékén a karba beadott subcutan (sc.) injekcióval kell végezni.
- Bármilyen vakcináció után (vagy akár azt megelőzően is) syncope (ájulás) fordulhat elő a túvel beadott injekcióra adott pszichés válaszként. Megfelelő óvintézkedéseket kell megtenni annak érdekében, hogy az esetleges ájulás, elesés miatti sérülések elkerülhetők legyenek.

Az egyadagos kiszerelés feloldása és kezelése

Beadás előtt fel kell oldani a Dengvaxia-t.

A Dengvaxia feloldásának folyamata a következő: a kék címkével ellátott előretöltött fecskendőben található oldat (0,4%-os nátrium-klorid oldat) teljes mennyiségét át kell vinni a fagyasztva szárított port tartalmazó, zöldessárga színű lepattintható zárókupakkal ellátott injekciós üvegbe.

1. Az oldószer átviteléhez illesszen steril tűt az előretöltött fecskendőhöz. A tűt szorosan a fecskendőhöz kell csatlakoztatni, úgy, hogy negyed fordulattal el kell fordítani.
2. Fecskendezze be az előretöltött fecskendő teljes tartalmát a port tartalmazó injekciós üvegbe.
3. Óvatosan, körkörös mozdulatokkal mozgassa az injekciós üveget, amíg a por teljesen fel nem oldódik.

Beadás előtt szemrevételezni kell a szuszpenziót. Feloldás után a Dengvaxia tiszta, színtelen folyadék, amelyben fehér vagy áttetsző részecskék fordulhatnak elő (ezek endogén természetűek).

Miután teljesen feloldódott a por, szívjon fel 0,5 ml-t a kész szuszpenzióból ugyanabba a fecskendőbe. Az injekció beadásához új, steril tűt használjon.

A készítmény ne érintkezzen fertőtlenítőszerrel, ezek ugyanis inaktiválhatják a vakcinában található vírusokat.

A mellékelt oldószerrel történő feloldás után a Dengvaxia-t azonnal fel kell használni!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani!

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Dengvaxia por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz több adagos tartályban tetraavalens dengue-vakcina (élő, attenuált)

Mielőtt Ön vagy gyermeke megkapja a védőoltást, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a védőoltást az orvos kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak.
- Ha Önnek vagy gyermekének bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

- 1 Milyen típusú gyógyszer a Dengvaxia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
- 2 Tudnivalók a Dengvaxia Önnek vagy gyermekének történő alkalmazása előtt
- 3 Hogyan kell alkalmazni a Dengvaxia-t?
- 4 Lehetséges mellékhatások
- 5 Hogyan kell a Dengvaxia-t tárolni?
- 6 A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Dengvaxia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Dengvaxia egy védőoltás. A készítmény a dengue- (ejtsd: dengi) vírus 1., 2., 3. vagy 4. szerotípusa által okozott dengue-láz ellen nyújt védelmet Önnek vagy gyermekének. A készítmény a vírus ezen 4 változatát tartalmazza, amelyeket legyengítettek, hogy ne tudják kiváltani a betegséget.

A Dengvaxia-t olyan 6 és 45 év közötti felnőtteknek, fiataloknak és gyermekeknek adják, akikakiknél tesztel igazolható, hogy korábban átestek dengue-vírus fertőzésen (lásd még 2. és 3. pont).

A Dengvaxia-t a hivatalos ajánlásokkal összhangban kell alkalmazni.

Hogyan hat a védőoltás?

A Dengvaxia hatására a szervezet természetes védelme (az immunrendszer) ellenanyagokat termel, amelyek segítik a dengue-láz vírusai elleni védekezést abban az esetben, ha a szervezet a későbbiekben találkozik ezekkel a vírusokkal.

Mi a dengue-vírus és a dengue-láz?

Ez egy vírusos betegség, amely az *Aedes* nemzetségbe tartozó szúnyogok csípésével terjed. A fertőzött személyből származó vírus szúnyogcsípés útján áterjedhet másokra már körülbelül 4-5, de legfeljebb 12 nappal az első tünetek kialakulását követően. A dengue-vírus nem terjed közvetlenül emberről emberre.

A dengue-láz tünetei a következők lehetnek: láz, fejfájás, fájdalom a szemgolyó mögött, izom- és ízületi fájdalom, rosszullét (hányinger), hányás, megduzzadt nyirokcsomók vagy bőrkiütés. A tünetek rendszerint 2-7 napig állnak fenn. Lehetséges az is, hogy valaki elkapja a dengue-vírust, de nem alakulnak ki tünetei (tünetmentes).

A dengue-láz néha annyira súlyos, hogy kórházba kell utalni a beteget, ritkán pedig halált is okozhat. A súlyos esetek magas lázzal és a következők bármelyikével járhatnak: súlyos hasi fájdalom, tartós rosszullet (hányás), szapora légzés, súlyos vérzés, gyomorvérzés, ínyvérzés, fáradtság, nyugtalanság, kóma, görcsrohamok és szervi elégtelenség.

2. Tudnivalók a Dengvaxia Önnél vagy gyermekénél történő alkalmazása előtt

Annak érdekében, hogy a Dengvaxia biztosan megfelelő legyen Önnek vagy gyermekének, feltétlenül beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi pontok bármelyike érvényes Önre vagy gyermekére. Ha bármit nem ért, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ne alkalmazza a Dengvaxia-t, ha Ön vagy gyermeke

- ismertén allergiás a hatóanyagokra vagy a Dengvaxia (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- korábban súlyos allergiás reakciót tapasztalt a Dengvaxia alkalmazása után. Az allergiás reakció tünetei a következők lehetnek: viszkető kiütés, légszomj vagy az arc és a nyelv megduzzadása
- immunrendszere (a szervezet természetes védelme) gyenge. Ezt okozhatja genetikai eltérés, vagy HIV-fertőzés.
- az immunrendszert befolyásoló gyógyszert (például nagy adagban adott kortikoszteroidokat vagy kemoterápiát) alkalmaz. Kezelőorvosa csak 4 héttel a kezelés abbahagyása után kezdi el a Dengvaxia alkalmazását.
- terhes vagy szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ha a védőoltás beadása előtt még sosem fertőződött meg dengue-vírussal, lehetséges, hogy nagyobb valószínűséggel alakul ki Önnél súlyosabb dengue-láz. Kórházi kezelésre is szükség lehet, ha később megcsípi Önt egy dengue-vírussal fertőzött szúnyog.

A Dengvaxia beadása előtt az Ön kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző szakember ellenőrizni fogja, hogy Ön vagy gyermeke korábban átesett-e dengue-vírus fertőzésen, és tájékoztatja, ha vizsgálatot kell elvégezni.

A Dengvaxia alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, amennyiben Ön vagy gyermeke:

- hőemelkedést vagy magas lázat tapasztal, vagy akut betegségben szenved. Ön illetve gyermeke mindaddig nem kaphat Dengvaxia-t, amíg meg nem gyógyult.
- korábban egészségügyi problémát tapasztalt védőoltás beadását követően. Kezelőorvosa gondosan mérlegeli a védőoltás beadásának kockázatait és előnyeit.
- valaha elájult már injekció beadásakor. Az ájulás – néhány esetben elesés – elsősorban fiataloknál, tüvel beadott injekció után vagy akár a beadás előtt következhet be.

Utazók

A védőoltás beadása nem javasolt, ha soha nem élt olyan helyen, ahol a dengue-fertőzés rendszeresen előfordul, és csak alkalomszerűen tervezi az utazást olyan helyre, ahol a dengue-fertőzés rendszeresen előfordul.

Fontos információk az oltás nyújtotta védelemről

Mint minden védőoltás, így a Dengvaxia sem nyújt biztosan védelmet mindenkinek, akinek beadták. A védőoltás felvétele után se hagyja abba a szúnyogcsípés elleni védekezést.

Forduljon orvoshoz, ha a védőoltás beadása után úgy gondolja, hogy Ön vagy gyermeke dengue-fertőzést kaphatott, és ha a következő tünetek bármelyike kialakul: magas láz, súlyos hasi fájdalom, tartós hányás, szapora légzés, ínyvérzés, fáradtság, nyugtalanság és véres hányás.

További óvintézkedések

Tegyen intézkedéseket a szúnyogcsípések elkerülésére. Alkalmazzon rovarriasztókat, viseljen védőruhát és használjon szúnyoghálót.

Kisebb gyermekek

Ez a védőoltás 6 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható be, mivel a Dengvaxia biztonságosságát és hatásosságát nem bizonyították ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek vagy védőoltások és a Dengvaxia

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb védőoltásairól vagy gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbi hatóanyagok valamelyikét szedi:

- a szervezet természetes védelmét (az immunrendszert) befolyásoló gyógyszerek (például nagy adagban adott kortikoszteroidok vagy kemoterápia). Ilyen esetben kezelőorvosa csak 4 héttel a kezelés abbahagyása után kezdi el a Dengvaxia alkalmazását. Ez azért van, mert a Dengvaxia nem hatna megfelelően.
- az ún. immunglobulin gyógyszerek, illetve immunglobulinokat tartalmazó vérkészítmények, például vér vagy vérplazma. Ilyen esetben kezelőorvosa csak 6 héttel, de lehetőleg inkább csak 3 hónappal a kezelés abbahagyása után kezdi el a Dengvaxia alkalmazását. Ez azért van, mert a Dengvaxia nem hatna megfelelően.

A Dengvaxia beadható diftéria (torokgyík), tetanusz (merevgörcs), pertusszisz (szamárköhögés) elleni védőoltásokkal vagy a humán papillómavírus által okozott megbetegedések elleni rekombináns védőoltásokkal együtt. Egynél több védőoltás alkalmazása esetén az injekciókat eltérő helyre kell beadni.

Terhesség és szoptatás

Ne alkalmazza a Dengvaxia-t, ha Ön vagy leánya terhes vagy szoptat. Ha Ön vagy leánya:

- fogamzóképes, hatásos fogamzásgátlást kell alkalmaznia a terhesség elkerülésére legalább egy hónapig a Dengvaxia minden egyes adagját követően.
- terhes, illetve ha esetében fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Dengvaxia alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Dengvaxia kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Dengvaxia fenilalanint, nátriumot és szorbitot tartalmaz

A Dengvaxia 8 mikrogramm fenilalanint tartalmaz 0,5 ml-es adagonként. Ártalmas lehet, ha Ön a fenilketonuriának nevezett ritka genetikai rendellenességben szenved, amely során a fenilalanin felhalmozódik, mert a szervezet nem tudja megfelelően eltávolítani.

A Dengvaxia kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 0,5 ml-es adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Dengvaxia 1,76 mg szorbitot tartalmaz 0,5 ml-es adagonként.

3. Hogyan kell alkalmazni a Dengvaxia-t?

A korábbi dengue-vírusfertőzést a kórtörténetben dokumentált, vagy a vakcina beadása előtt elvégzett teszttel kell igazolni.

A Dengvaxia-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be injekció formájában a felkarba a bőr alá (szubkután injekcióban). Tilos vérérbe fecskendezni a készítményt!

Ön vagy gyermeke 3, egyenként 0,5 ml-es injekciót kap – 6 hónaponként egyet.

- Az első injekcióra a kiválasztott vagy kijelölt napon kerül sor.
- A második injekció 6 hónappal később követi az első.
- A harmadik injekció 6 hónappal később követi a másodikat.

A Dengvaxia-t a hivatalos ajánlásokkal összhangban kell alkalmazni.

A védőoltás elkészítésére vonatkozó, orvosoknak és más egészségügyi szakembereknek szóló utasítások a tájékoztató végén találhatók.

Ha Önnél vagy gyermekénél kimarad egy Dengvaxia injekció

- Ha Ön vagy gyermeke kihagy egy előre tervezett injekciót, kezelőorvosa dönti el, mikor kell azt pótolni. Fontos, hogy Ön vagy gyermeke betartsa a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításait a további injekciókra vonatkozóan.
- Ha elfeledkezik róla vagy ha nem tud visszamenni a megbeszélt időpontban, kérjen tanácsot kezelőorvosától, gyógyszerészétől vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Dengvaxia is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos allergiás (anafilaxiás) reakciók

Amennyiben az injekció beadásának helyt adó intézmény elhagyása után Önnél vagy gyermekénél a következő tünetek bármelyike kialakul, **haladéktalanul forduljon orvoshoz:**

- nehézlégzés
- kék nyelv vagy ajkak
- kiütés
- arc- vagy torokduzzanat
- alacsony vérnyomás, ami szédülést vagy ájulást okoz
- hirtelen vagy súlyos betegségérzet vagy kellemetlen érzet, amely szédülést és eszméletvesztést okozó vérnyomáscsökkenéssel, valamint a légzési nehézséggel összefüggésben szapora szívveréssel jár.

Ezek a jelek vagy tünetek (anafilaxiás reakciók) rendszerint nem sokkal az injekció beadása után alakulnak ki, amikor Ön vagy gyermeke még mindig a klinikán vagy az orvosi rendelőben van. Bármilyen vakcina alkalmazása után előfordulhatnak, nagyon ritkán (10 000 emberből legfeljebb 1-et érinthetnek).

Egyéb súlyos reakciók

Néhány esetben olyanoknál, akik a védőoltás beadása előtt nem fertőződtek meg a dengue-vírussal, a dengue-vírussal fertőzött szúnyogcsípés után nagyobb valószínűséggel alakulhat ki súlyosabb dengue-láz, amely akár kórházi kezelést is szükségessé tehet. Ennek valószínűsége nagyobb az első injekció beadása utáni harmadik évben.

Egyéb mellékhatások

A következő mellékhatások klinikai vizsgálatokban fordultak elő vizsgálatokban gyermekeknél, fiataloknál és felnőtteknél. A mellékhatások többsége a Dengvaxia injekció beadása utáni 3 napon belül következett be.

Nagyon gyakori: (10 ember közül 1-nél többet érinthet)

- fejfájás
- izomfájdalom (mialgia)
- általános rossz közérzet
- gyengeség (asztenia)
- az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók: fájdalom és bőrpír (eritéma)
- láz.

Gyakori: (10 ember közül legfeljebb 1-et érinthet)

- az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók: vérömleny (hematóma), duzzanat és viszketés (pruritusz).

Nem gyakori: (100 ember közül legfeljebb 1-et érinthet)

- orr- vagy torokfertőzések (felső légúti fertőzések)
- orr- vagy torokfájdalom, illetve -duzzanat (nazofaringitisz)
- szédülésérzet
- torokfájás (orofaringeális fájdalom)
- köhögés
- rosszullét (hányinger)
- hányás
- bőrkivetés
- nyakfájás
- hidegrázás
- a bőr megkeményedése az injekció beadási helyén (induráció az injekció helyén)
- az injekció helyén jelentkező vérzés.

Nagyon ritka: (10 000 ember közül legfeljebb 1-et érinthet)

- allergiás reakciók

További mellékhatások felnőtteknél:

Nem gyakori: (100 ember közül legfeljebb 1-et érinthet)

- megduzzadt nyirokcsomók (limfadenopátia)
- szájszárazság
- ízületi fájdalom (artralgia)
- az injekció beadási helyének melegsége
- kimerültség

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél (6 és betöltött 18. év között):

Ritka: (1000 ember közül legfeljebb 1-et érinthet)

- orrfolyás
- viszkető kiütés (csalánkiütés).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön

is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Dengvaxia-t tárolni?

A Dengvaxia gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a Dengvaxia-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében tartsa a védőoltást a dobozában.

A mellékelt oldószerrel való elegyítés (feloldás) után a készítményt 6 órán belül fel kell használni, amennyiben 2 °C és 8 °C között (vagyis hűtőszekrényben), fénytől védve tárolják.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba! Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Dengvaxia?

- Feloldás után egy adag (0,5 ml) tartalma: 4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀* és dengue-vírus mindegyik (1., 2., 3. és 4.) (elő, attenuált) szerotípusának és a sárgaláz vírus kimérájából**.
- * CCID₅₀: a sejt kultúra 50%-át megfertőző adag.
- **Vero sejt kultúrában, rekombináns DNS-technológiával állítják elő. A készítmény genetikailag módosított szervezeteket (GMO) tartalmaz.
- Egyéb összetevők: esszenciális aminosavak, köztük a fenilalanin, nem esszenciális aminosavak, arginin-hidroklorid, szacharóz, trehalóz-dihidrát, szorbit (E420), trometamol, karbamid, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, és sósav és nátrium-hidroxid a pH beállításához.

Milyen a Dengvaxia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Dengvaxia por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz. A Dengvaxia egy 5 adagos injekciós üvegbe kiszerelt por, valamint egy 5 adagos injekciós üvegbe kiszerelt oldószer (2,5 ml) formájában kapható. Felhasználás előtt a port fel kell oldani az oldószerben.

A Dengvaxia 5 db-os csomagolásban kapható (a védőoltást és az oldószert tartalmazó injekciós üvegek ugyanabba a dobozba csomagolva).

A por fehér, homogén, fagyasztva szárított por, amely összegyűlhet az injekciós üveg aljánál (gyűrű alakú tömörödés alakulhat ki).

Az oldószer (0,9%-os nátrium-klorid oldat) áttetsző, színtelen oldat.

A mellékelt oldószerrel elvégzett feloldás után a Dengvaxia tiszta, színtelen folyadék, amelyben fehér vagy áttetsző részecskék fordulhatnak elő.

A forgalombahozatali engedély jogosultja:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó:

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

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel.: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ.+30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel.: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Magyarország

sanofi-aventis zrt
Tel.: +36 1 505 0055

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska

Sanofi Pasteur Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o
Tel.: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor
Tel : +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 – 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel.: +371 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel.: +40(21) 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel.: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
divízia vakcín Sanofi Pasteur
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

- Mint bármely más injekcióban adandó vakcina esetében, mindig megfelelő orvosi ellátást és felügyeletet kell biztosítani arra az esetre, ha anafilaxiás reakció következne be a Dengvaxia beadása után.
- A Dengvaxia nem keverhető más gyógyszerkészítményekkel ugyanabban a fecskendőben.
- A Dengvaxia semmilyen körülmények között nem adható be intravascularis injekcióban!
- Az immunizálást lehetőleg a deltaizom környékén a karba beadott subcutan (sc.) injekcióval kell végezni.
- Bármilyen vakcináció után (vagy akár azt megelőzően is) syncope (ájulás) fordulhat elő a tüvel beadott injekcióra adott pszichés válaszként. Megfelelő óvintézkedéseket kell megtenni annak érdekében, hogy az esetleges ájulás, elesés miatti sérülések elkerülhetők legyenek.

A több adagos kiszerelés feloldása és kezelése

Beadás előtt be kell oldani a Dengvaxia-t.

A Dengvaxia feloldásának folyamata a következő: a sötétszürke lepattintható zárókupakkal ellátott 5 adagos injekciós üvegben található oldat (0,9%-os nátrium-klorid oldat) teljes mennyiségét át kell vinni a fagyasztva szárított port tartalmazó, középbarna színű lepattintható zárókupakkal ellátott 5 adagos injekciós üvegbe. A művelethez steril tűt és fecskendőt kell használni.

1. Az oldószer átviteléhez steril fecskendőt és tűt használjon.
2. Vigye át az oldószert tartalmazó (sötétszürke lepattintható zárókupakos) injekciós üveg teljes tartalmát a port tartalmazó (középbarna lepattintható zárókupakos) injekciós üvegbe.
3. Óvatosan, körkörös mozdulatokkal mozgassa az injekciós üveget, amíg a por fel nem oldódik.

Beadás előtt szemrevételezni kell a szuszpenziót. feloldás után a Dengvaxia tiszta, színtelen folyadék, amelyben fehér vagy áttetsző részecskék fordulhatnak elő (ezek endogén természetűek).

Miután teljesen feloldódott a por, szívjon fel 0,5 ml-t a kész szuszpenzióból egy steril a fecskendőbe. Az 5 dózis mindegyikét új fecskendőbe, új tű használatával kell felszívni. A javasolt tűméret 23G vagy 25G.

Mindegyik injekció előtt még egyszer óvatosan, körkörös mozdulatokkal meg kell mozgatni a kész oldatot tartalmazó injekciós üveget.

A készítmény ne érintkezzen fertőtlenítőszerrel, ezek ugyanis inaktiválhatják a vakcinában található vírusokat.

A mellékelt oldószerral történő feloldás után a Dengvaxia-t 6 órán belül fel kell használni.

A részben felhasznált többadagos injekciós üvegeket 2 °C és 8 °C között (vagyis hűtőszekrényben), fénytől védve kell tárolni.

A vakcina megmaradt dózisait az immunizálási alkalom végén vagy a feloldást követő 6 órán belül ki kell dobni (attól függően, hogy melyik következik be előbb).

A részben felhasznált, több adagos injekciós üveget azonnal ki kell dobni a következő esetekben:

- Nem tartották be teljes mértékben a dózis steril felszívására vonatkozó előírásokat.
- Nem használtak új, steril fecskendőt és tűt az összes korábbi dózis feloldásához vagy felszívásához.
- Gyanítható, hogy a részben felhasznált injekciós üveg szennyeződött.
- Láthatóan szennyeződött a készítmény, például megváltozott a külleme.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.