

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dengvaxia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
czterowalentna szczepionka przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rekonstytucji jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

Chimeryczny wirus żółtej gorączki i gorączki denga, serotyp 1 (żywy, atenuowany)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dawkę**

Chimeryczny wirus żółtej gorączki i gorączki denga, serotyp 2 (żywy, atenuowany)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dawkę**

Chimeryczny wirus żółtej gorączki i gorączki denga, serotyp 3 (żywy, atenuowany)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dawkę**

Chimeryczny wirus żółtej gorączki i gorączki denga, serotyp 4 (żywy, atenuowany)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dawkę**

*Wytwarzany w komórkach Vero metodą rekombinacji DNA. Produkt zawiera organizmy genetycznie zmodyfikowane (GMO).

**CCID₅₀: dawka zakażająca 50% komórek w hodowli.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 41 mikrogramów fenyloalaniny i 9,38 miligramów sorbitolu.

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

Biały, jednorodny liofilizowany proszek, który może tworzyć skupienia u podstawy fiolki (może występować w postaci zbrylonej masy w kształcie pierścienia).

Rozpuszczalnik jest klarownym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Dengvaxia jest wskazana w zapobieganiu gorączce denga wywoływanej przez wirus gorączki denga serotypów 1, 2, 3 i 4 u osób w wieku od 6 do 45 lat, z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem gorączki denga (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Szczepionkę Dengvaxia należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i dorośli w wieku od 6 do 45 lat

Schemat szczepienia obejmuje 3 dawki szczepionki po rekonstytucji (0,5 ml) podawane w odstępach 6 miesięcy.

Dawka przypominająca

Nie ustalono wartości dodanej i odpowiedniego terminu podania dawki przypominającej (dawek przypominających). Aktualnie dostępne dane znajdują się w punkcie 5.1.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie zostały ustalone. Szczepionki Dengvaxia nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Sposób podawania

Szczepienie należy wykonać jako wstrzyknięcie podskórne, najlepiej w ramię, w okolicy mięśnia naramiennego.

Nie wstrzykiwać donaczyniowo.

Instrukcja rekonstytucji szczepionki Dengvaxia przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub po wcześniejszym podaniu szczepionki Dengvaxia lub szczepionki zawierającej te same składniki.

Osoby z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności komórkowej, w tym stosujące leczenie immunosupresyjne, takie jak chemioterapia lub kortykosteroidy ogólnie w wysokich dawkach (np. prednizon w dawce 20 mg lub 2 mg/kg mc. przez 2 lub więcej tygodni) w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem.

Osoby z objawowym zakażeniem wirusem HIV lub z bezobjawowym zakażeniem wirusem HIV, jeśli występują dowody na upośledzenie odporności.

Kobiety w ciąży (patrz punkt 4.6).

Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Jak w przypadku wszystkich szczepionek, zawsze powinno być łatwo dostępne odpowiednie leczenie i powinien być zapewniony nadzór w przypadku reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Lateks

Nasadki ampulko-strzykawek zawierają pochodną naturalnej gumy lateksowej, która może powodować reakcje alergiczne u osób wrażliwych na lateks.

Choroby współistniejące

Podanie szczepionki Dengvaxia należy odroczyć u osób z umiarkowaną lub ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub z ostrą chorobą.

Omdlenie

Omdlenie może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń, a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.

Badania przed szczepieniem w kierunku wcześniejszego zakażenia wirusem gorączki denga

Nie należy podawać szczepionki osobom, które nie przebyły w przeszłości zakażenia wirusem gorączki denga, ponieważ w trakcie długotrwałej obserwacji w ramach głównych badań klinicznych stwierdzono u zaszczepionych osób, które nie przebyły w przeszłości zakażenia zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu gorączki denga i występowanie klinicznie ciężkiej postaci gorączki denga (patrz punkt 4.8).

W przypadku braku dokumentacji potwierdzającej wcześniejsze zakażenie wirusem gorączki denga, w celu jego potwierdzenia, przed szczepieniem należy wykonać test. Aby uniknąć szczepienia osób z fałszywie dodatnim wynikiem, należy stosować wyłącznie metody badań o odpowiedniej wydajności pod względem swoistości i reakcji krzyżowych, w oparciu o lokalne dane dotyczące epidemiologii choroby zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Na obszarach nieendemicznych lub w warunkach niskiej transmisji, stosowanie szczepionki powinno być ograniczone do osób, u których istnieje duże prawdopodobieństwo ekspozycji na wirus gorączki denga w przyszłości.

Im niższy odsetek osób prawdziwie seropozytywnych, tym większe ryzyko osób fałszywie seropozytywnych w przypadku dowolnego testu stosowanego do określenia statusu serologicznego pod kątem zakażenia wirusem gorączki denga. Testy przed szczepieniem i szczepienia powinny być ograniczone do osób z wysokim prawdopodobieństwem przebytego zakażenia wirusem gorączki denga (np. osoby, które mieszkały wcześniej lub przebywały cyklicznie na obszarach endemicznych). Celem jest zminimalizowanie ryzyka fałszywie dodatniego testu.

Szczególne populacje pacjentów

Kobiety w okresie rozrodczym

Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w okresie co najmniej jednego miesiąca po każdej dawce (patrz punkt 4.6).

Osoby podróżujące

Ze względu na brak danych klinicznych osób mieszkających na obszarach nieendemicznych z niskim prawdopodobieństwem przebytego zakażenia wirusem gorączki denga i sporadycznie podróżujących do obszarów endemicznych, nie zaleca się stosowania szczepionki u tych osób.

Ochrona

Szczepionka Dengvaxia może nie wywołać ochronnej odpowiedzi immunologicznej u wszystkich zaszczepionych osób. Zaleca się, aby po szczepieniu kontynuować stosowanie środków ochrony osobistej przed ukąszeniami komarów.

Dengvaxia zawiera fenyloalaninę i sól

Dengvaxia zawiera 41 mikrogramów fenyloalaniny, w każdej dawce 0,5 ml. Fenyloalanina może być szkodliwa dla osób z fenyloketonurią (PKU), rzadkim zaburzeniem genetycznym, w którym następuje nagromadzenie fenyloalaniny, ponieważ organizm nie może jej prawidłowo usunąć.

Dengvaxia zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,5 ml, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z lekami

U pacjentów leczonych immunoglobulinami lub produktami krwiopochodnymi zawierającymi immunoglobuliny, takimi jak krew lub osocze, zaleca się odczekanie co najmniej 6 tygodni, a najlepiej 3 miesięcy, po zakończeniu leczenia przed podaniem szczepionki Dengvaxia, aby uniknąć neutralizacji atenuowanych wirusów zawartych w szczepionce.

Szczepionki Dengvaxia nie należy podawać osobom stosującym leczenie immunosupresyjne, takie jak chemioterapia lub kortykosteroidy ogólnie w wysokich dawkach, w okresie 4 tygodni przed szczepieniem (patrz punkt 4.3).

Interakcje z innymi szczepionkami

Szczepionka Dengvaxia została oceniona w jednym badaniu klinicznym dotyczącym równoczesnego podania ze szczepionką Tdap (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), adsorbowana, o zmniejszonej zawartości antygenów) (z udziałem 629 osób w wieku od 9 do 60 lat wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga). U osób seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, 28 dni po podaniu dawki przypominającej Tdap jednocześnie z pierwszą dawką szczepionki Dengvaxia, stwierdzono niemniejszą humoralną odpowiedź immunologiczną na wszystkie antygeny Tdap, w porównaniu z podaniem sekwencyjnym. U osób seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, pierwsza dawka szczepionki Dengvaxia wywołała podobną odpowiedź immunologiczną (w zakresie średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMTs) i wskaźnika seropozytywności) przeciw wszystkim 4 serotypom wirusa gorączki denga, w obu grupach podania: jednoczesnego i sekwencyjnego.

Szczepionka Dengvaxia została oceniona w dwóch badaniach klinicznych z dwuwalentną i czterowalentną szczepionką przeciw HPV (szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, rekombinowana, ang. HPV - *Human Papillomavirus Vaccine, Recombinant*) (z udziałem 305 osób w wieku od 9 do 14 lat i 197 osób w wieku od 9 do 13 lat wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga). Nie można było ocenić równoważności humoralnej odpowiedzi immunologicznej na dwuwalentną i czterowalentną szczepionkę przeciw HPV / Dengvaxia w 28. dniu po ostatnim wstrzyknięciu, ponieważ liczba osób, które można było poddać ocenie, była ograniczona. Analizy immunogenności w grupie równoczesnego podania szczepionek i w grupie sekwencyjnego podania były jedynie opisowe.

Dwuwalentna szczepionka przeciw HPV wykazała podobne GMTs w obu grupach podania: równoczesnego i sekwencyjnego, oraz podobne stosunki GMT między grupami (podanie równoczesne/sekwencyjne), które były bliskie 1 dla HPV-16 i HPV-18. Stosunki GMT między grupami (podanie równoczesne/sekwencyjne) były bliskie 1 dla wszystkich 4 serotypów wirusa gorączki denga.

Dla czterowalentnej szczepionki przeciw HPV, stosunki GMT między grupami (podanie równoczesne/sekwencyjne) były bliskie 1 dla HPV-6 i około 0,80 dla HPV-11, HPV-16 i HPV-18. Stosunki GMTs między grupami (podanie równoczesne/sekwencyjne) były bliskie 1 dla serotypu 1 i 4 oraz bliskie 0,80 dla serotypu 2 i 3.

Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

W żadnym z tych badań nie stwierdzono większej reaktogenności ani zmiany profilu bezpieczeństwa szczepionek, w przypadku gdy szczepionki Tdap lub przeciw HPV były podawane jednocześnie ze szczepionką Dengvaxia.

Jeśli szczepionka Dengvaxia ma zostać podana w tym samym czasie, co inna szczepionka we wstrzyknięciach, szczepionki należy zawsze podawać w różne miejsca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym

Tak jak w przypadku innych żywych atenuowanych szczepionek, kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej jeden miesiąc po otrzymaniu każdej dawki.

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wskazywały na jakikolwiek bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ szczepionki na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane na temat stosowania szczepionki Dengvaxia u kobiet w ciąży są ograniczone. Dane te nie są wystarczające do stwierdzenia braku potencjalnego wpływu szczepionki Dengvaxia na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój pourodzeniowy.

Dengvaxia jest żywą atenuowaną szczepionką, w związku z czym jest przeciwwskazana do stosowania u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach nie wskazywały na jakikolwiek bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ szczepionki związany z laktacją.

Istnieją bardzo ograniczone doświadczenia dotyczące przenikania wirusa gorączki denga do mleka kobiecego.

Biorąc również pod uwagę, że Dengvaxia jest żywą atenuowaną szczepionką oraz że istnieją bardzo ograniczone dane z jej stosowania u kobiet karmiących piersią po wprowadzeniu szczepionki Dengvaxia do obrotu, stosowanie tej szczepionki w okresie laktacji jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem szczepionki na płodność.

Badania na zwierzętach nie wskazywały na jakikolwiek szkodliwy wpływ szczepionki na płodność u samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Dengvaxia wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami były ból głowy (51%), ból w miejscu wstrzyknięcia (49%), złe samopoczucie (41%), ból mięśni (41%), osłabienie (32%) i gorączka (14%).

Działania niepożądane występowały w ciągu 3 dni po szczepieniu, z wyjątkiem gorączki, która pojawiła się w ciągu 14 dni od wstrzyknięcia. Działania niepożądane cechowały się krótkim czasem trwania (0 – 3 dni).

Ogólne działania niepożądane wykazywały tendencję do rzadszego występowania po drugim i trzecim podaniu szczepionki Dengvaxia niż po pierwszym wstrzyknięciu.

Generalnie, takie same działania niepożądane lecz z niższą częstością obserwowano u osób seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono według następujących kategorii częstości występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: od $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko: od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w **Tabeli 1** bazuje na zbiorczej analizie wybranych badań klinicznych i zastosowania po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 1: Działania niepożądane z badań klinicznych i zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Dzieci w wieku od 6 do 17 lat	Dorośli w wieku od 18 do 45 lat
	Częstość występowania	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Niezbyt często	
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Powiększenie węzłów chłonnych	Brak ⁺	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne*	Bardzo rzadko	
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Bardzo często	
Zawroty głowy	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Kaszel	Rzadko	Niezbyt często
Ból w obrębie jamy ustnej i gardła	Rzadko	Niezbyt często
Katar	Rzadko	Brak ⁺
Zaburzenia żołądka i jelit		
<u>Wymioty</u>	Niezbyt często	
<u>Nudności</u>	Rzadko	Niezbyt często
<u>Suchość w ustach</u>	Brak ⁺	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
<u>Wysypka</u>	Rzadko	Niezbyt często
<u>Pokrzywka</u>	Rzadko	Brak ⁺
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśni	Bardzo często	
Ból szyi	Rzadko	Niezbyt często
Ból stawów	Brak ⁺	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Złe samopoczucie	Bardzo często	
Oslabienie	Bardzo często	
Gorączka	Bardzo często	Często
Dreszcze	Rzadko	Niezbyt często
Zmęczenie	Brak ⁺	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Dzieci w wieku od 6 do 17 lat	Dorośli w wieku od 18 do 45 lat
	Częstość występowania	Częstość występowania
Ból w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często	
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często	Często
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Często	
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często	Często
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często	
Krwawienie w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często	Rzadko
Krwiak w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często	Często
Zwiększone ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia	Brak ⁺	Niezbyt często

* Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych.

⁺ Nie odnotowano w tej grupie pacjentów

Dane z długotrwałej obserwacji pod kątem bezpieczeństwa stosowania dotyczące hospitalizacji z powodu gorączki denga o ciężkim przebiegu klinicznym

W analizie eksploracyjnej długoterminowej obserwacji po pierwszym wstrzyknięciu szczepionki w ramach trzech badań skuteczności, u osób zaszczepionych, które nie przebyły zakażenia wirusem gorączki denga stwierdzono zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu gorączki denga, w tym gorączki denga o ciężkim przebiegu klinicznym (przede wszystkim gorączki krwotocznej denga stopnia 1 lub 2 [WHO 1997]). Dane uzyskane w kluczowych badaniach klinicznych pokazują, że w ciągu 6 lat, u uczestników badań, którzy nie przebyli zakażenia wirusem gorączki denga, ryzyko wystąpienia gorączki denga o ciężkim przebiegu wzrasta u osób w wieku od 6 do 16 lat zaszczepionych szczepionką Dengvaxia w porównaniu do osób niezaszczepionych w tej samej grupie wiekowej. Dane szacunkowe z analizy długookresowej wskazują na to, że zwiększenie ryzyka pojawia się głównie w trakcie trzeciego roku po pierwszym wstrzyknięciu.

Takiego zwiększenia ryzyka nie obserwowano u osób, które były w przeszłości zakażone wirusem gorączki denga (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

U dzieci i młodzieży gorączka i rumień w miejscu wstrzyknięcia były obserwowane z większą częstością (bardzo często) niż u dorosłych (często).

Pokrzywka (rzadko) była zgłaszana wyłącznie u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat.

Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat, tj. w wieku, w którym stosowanie szczepionki nie jest wskazane

Podgrupa uczestników badań w wieku poniżej 6 lat objętych badaniami reaktogenności obejmowała 2192 dzieci, w tym 1287 dzieci w wieku poniżej 2 lat i 905 dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat, w porównaniu z dziećmi w wieku powyżej 6 lat, częściej (częstość: bardzo często) zgłaszano obrzęk w miejscu wstrzyknięcia i opisywano dodatkowe działania niepożądane (częstość: niezbyt często): wysypka plamisto-grudkowa i zmniejszenie apetytu.

Dane z długotrwałej obserwacji pod względem bezpieczeństwa obejmującej dzieci w wieku od 2 do 5 lat, które nie przebyły zakażenia wirusem gorączki denga w przeszłości, wykazały zwiększone ryzyko zachorowania na gorączkę denga wymagającą hospitalizacji, w tym gorączkę denga o ciężkim

przebiegu klinicznym u zaszczepionych dzieci, w porównaniu do dzieci niezaszczepionych (patrz punkt 4.4).

U dzieci w wieku poniżej 2 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po dowolnym wstrzyknięciu szczepionki Dengvaxia były gorączka, drażliwość, utrata apetytu, nietypowy płacz i tkliwość w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BX04

Mechanizm działania

Szczepionka Dengvaxia zawiera żywe atenuowane wirusy. Po podaniu szczepionki, wirusy namnażają się lokalnie i powodują produkcję przeciwciał neutralizujących oraz wywołują komórkową odpowiedź immunologiczną przeciw czterem serotypom wirusa gorączki denga.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną szczepionki Dengvaxia oceniano w 3 badaniach: w jednym wspomagającym badaniu skuteczności fazy IIb (CYD23) przeprowadzonym w Tajlandii i w 2 prowadzonych na dużą skalę kluczowych badaniach skuteczności fazy III: CYD14 w Azji (Indonezja, Malezja, Filipiny, Tajlandia, Wietnam) i CYD15 w Ameryce Łacińskiej (Brazylia, Kolumbia, Honduras, Meksyk, Portoryko).

W badaniu fazy IIb, łącznie 4002 osoby w wieku od 4 do 11 lat, zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej szczepionkę Dengvaxia lub do grupy kontrolnej, niezależnie od wcześniejszego zakażenia wirusem gorączki denga. Z tych osób, 3285 osób było w wieku od 6 do 11 lat (2184 osób w grupie otrzymującej szczepionkę i 1101 osób w grupie kontrolnej).

W 2 kluczowych badaniach fazy III (CYD14 i CYD15), łącznie około 31 000 osób w wieku od 2 do 16 lat losowo przydzielono do grupy otrzymującej szczepionkę Dengvaxia lub placebo, niezależnie od wcześniejszego zakażenia wirusem gorączki denga. Z tych osób, 19 107 osób otrzymujących szczepionkę Dengvaxia (5193 osób w badaniu CYD14 i 13 914 osób w badaniu CYD15) oraz 9538 osób otrzymujących placebo (2598 osób w badaniu CYD14 i 6940 osób w badaniu CYD15) było w wieku od 6 do 16 lat.

Na początku badań CYD14 i CYD15 seroprewalencja gorączki denga w populacji ogólnej w ośrodkach badawczych wahała się w zakresie 52,8% – 81,1% w badaniu CYD14 (Azja i Pacyfik) i 55,7% – 92,7% w badaniu CYD15 (Ameryka Łacińska).

Skuteczność została oceniona w fazie aktywnej trwającej 25 miesięcy, w której monitorowanie zostało zaplanowane w celu zwiększenia wykrywalności wszystkich przypadków objawowej gorączki denga

potwierdzonej wirusologicznie (VCD), niezależnie od stopnia nasilenia. Czynne monitorowanie przypadków objawowej gorączki denga wdrożono w dniu pierwszego wstrzyknięcia i kontynuowano co najmniej 13 miesięcy po trzecim wstrzyknięciu.

W ramach oceny pierwszorzędnego punktu końcowego porównano częstość występowania objawowych przypadków VCD w trakcie 12-miesięcznego okresu rozpoczynającego się 28 dni po trzecim wstrzyknięciu szczepionki z odpowiednią częstością w grupie kontrolnej.

Analizy eksploracyjne skuteczności szczepionki zgodnie z wyjściowym (przed pierwszym wstrzyknięciem) poziomem przeciwciał przeciw wirusowi gorączki denga mierzonym za pomocą testu neutralizacji na płytkach (test PRNT50) zostały przeprowadzone w podgrupie pacjentów z ocenianą immunogennością obejmującej po 2000 osób w badaniach CYD14 i CYD15 oraz 300 osób w badaniu CYD23. Spośród 2580 osób w wieku od 6 do 16 lat w tej podgrupie (około 80%), wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, 1729 osób otrzymało szczepionkę (656 uczestników w badaniu CYD14 i 1073 w CYD15) oraz 851 uczestników, którzy otrzymali placebo (339 w CYD14 i 512 w CYD15) (patrz również podpunkt „Immunogenność”).

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat na obszarach endemicznych, dowolny wyjściowy poziom przeciwciał

Wyniki dotyczące skuteczności szczepionki (ang. *vaccine efficacy*, VE) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (występowanie przypadków objawowego VCD w trakcie 25-miesięcznego okresu rozpoczynającego się po podaniu pierwszej dawki) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (dowolny wyjściowy poziom przeciwciał) przedstawiono w **Tabeli 2** uwzględniającej badania CYD14, CYD15 i CYD23.

Tabela 2: Skuteczność szczepionki w zapobieganiu przypadkom objawowej VCD, powodowanej przez dowolny z 4 serotypów, w 25-miesięcznym okresie rozpoczynającym się po podaniu pierwszej dawki, u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (dowolny wyjściowy poziom przeciwciał).

	CYD14		CYD15		CYD23		Połączone populacje CYD14+CYD15		Połączone populacje * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Grupa zaszcze- piona	Grupa kontrolna	Grupa zaszcze- piona	Grupa kontrolna	Grupa zaszcze- piona	Grupa kontrolna	Grupa zaszcze- piona	Grupa kontrolna	Grupa zaszcze- piona	Grupa kontrolna
Liczba przypad- ków / osobo lata	166/10352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
VE % (95%CI)	63,3 (54,9 ; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

N: liczba uczestników danego badania

Liczba przypadków: liczba osób z co najmniej jednym epizodem objawowej gorączki denga potwierdzonej wirusologicznie w badanym okresie.

Osobo-lata: łączny czas ryzyka (w latach) dla osób w trakcie okresu badania.

CI: przedział ufności.

*Połączone wyniki badań CYD14, 15 i 23 należy interpretować ostrożnie z uwagi na różnice w badaniu diagnostycznym potwierdzającym zachorowanie na gorączkę denga i w definicji ostrej choroby gorączkowej pomiędzy badaniami CYD14/15 a badaniem CYD23.

U dzieci w wieku od 6 do 16 lat skuteczność szczepionki Dengvaxia wobec objawowej, potwierdzonej wirusologicznie gorączki denga (VCD) wywołanej przez dowolny z 4 serotypów wykazano we wszystkich trzech badaniach: CYD14, CYD15 i CYD23 (patrz Tabela 2).

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, w obszarach endemicznych.

Skuteczność szczepionki wobec objawowej gorączki denga potwierdzonej wirusologicznie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat

Wyniki dotyczące skuteczności szczepionki (ang. vaccine efficacy, VE) w odniesieniu do analiz eksploracyjnych występowania przypadków objawowego VCD w trakcie 25-miesięcznego okresu rozpoczynającego się po podaniu pierwszej dawki u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat, wyjściowo seropozytywnych, przedstawiono w **Tabeli 3** dla podgrupy pacjentów z ocenianą immunogennością w badaniach CYD14, CYD15 i CYD23.

Tabela 3: Skuteczność szczepionki (VE) wobec objawowej VCD, powodowanej przez dowolny z 4 serotypów, w 25-miesięcznym okresie rozpoczynającym się po podaniu pierwszej dawki, u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga).

	CYD14		CYD15		CYD23		Połączone populacje CYD14+CYD15		Połączone dane* CYD14+CYD15+CYD23	
	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna
Liczba przypadków / osobo-lata	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95%CI)	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

N: liczba uczestników danego badania

Liczba przypadków: liczba osób z co najmniej jednym epizodem objawowej gorączki denga potwierdzonej wirusologicznie w badanym okresie.

Osobo-lata: łączny czas ryzyka (w latach) dla osób w trakcie okresu badania.

CI: przedział ufności.

NC: nie obliczono (brak przypadków w grupie zaszczipionych i kontrolnej nie pozwala na wyliczenie VE ani CI)

*Połączone wyniki badań CYD14, 15 i 23 należy interpretować ostrożnie z uwagi na różnice w badaniu diagnostycznym potwierdzającym zachorowanie na gorączkę denga i w definicji ostrej choroby gorączkowej pomiędzy badaniami CYD14/15 a badaniem CYD23.

Cztery serotypy przyczyniły się do ogólnej skuteczności szczepionki (VE). Dane są ograniczone, ponieważ wyjściowy stan immunologiczny był początkowo zbierany w ograniczonej podgrupie osób. W 25-miesięcznym okresie rozpoczynającym się po podaniu pierwszej dawki u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat wyjściowo seropozytywnych (podgrupa z ocenianą immunogennością w badaniach CYD14, CYD15 i CYD23) VE wobec objawowej VCD powodowanej przez serotyp 1 [76,8 (46,1; 90,0)] i serotyp 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] jest zwykle niższa w porównaniu z serotypem 3 [89,6 (63,7; 97,0)] i serotypem 4 [96,5 (73,4; 99,5)].

Skuteczność szczepionki jest nieco niższa u dzieci w wieku od 6 do 8 lat w porównaniu do dzieci w wieku od 9 do 16 lat.

Skuteczność szczepionki wobec objawowej gorączki denga potwierdzonej wirusologicznie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat

U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga (podgrupa z ocenianą immunogennością), w grupie kontrolnej zgłoszono dwa przypadki

ciężkiej VCD w badaniu CYD14 oraz jeden przypadek w badaniu CYD15 w trakcie 25-miesięcznego okresu po pierwszym wstrzyknięciu. Nie zgłoszono żadnego przypadku w grupie osób zaszczepionych. Odnotowano osiem przypadków VCD wymagającej hospitalizacji w grupie kontrolnej w badaniu CYD14 i jeden przypadek w grupie osób zaszczepionych oraz dwa przypadki w grupie kontrolnej w badaniu CYD15. Nie zgłoszono takich przypadków w grupie zaszczepionej w badaniu CYD15. Dane te są niejednoznaczne z uwagi na małą liczbę przypadków w podgrupie osób z ocenianą immunogennością. Jednakże, ekstrapolowana skuteczność szczepionki (1-Hazard Ratio), uzyskana w wyniku analizy danych (połączone dane z badań CYD14, CYD15, CYD23) po ukończeniu 25-miesięcznego okresu po pierwszym wstrzyknięciu jest oceniana na 89,2% (95% CI: 78,5 ; 94,6) dla VCD wymagającej hospitalizacji oraz 95,3% (95% CI: 68,9 ; 99,3) dla ciężkiej VCD. Skuteczność szczepionki oceniano na terenach endemicznych umiarkowanie-wysokich. Nie należy odnosić skali ochrony do innych regionów o odmiennej sytuacji epidemiologicznej.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u osób w wieku od 17 do 45 lat z obszarów endemicznych

Nie przeprowadzono badania oceniającego skuteczność kliniczną u osób w wieku od 17 do 45 lat z obszarów endemicznych. Skuteczność kliniczną szczepionki stwierdzono na podstawie połączenia danych dotyczących immunogenności (patrz poniżej, punkt „Dane dotyczące immunogenności u osób w wieku od 18 do 45 lat z obszarów endemicznych”).

Ochrona długoterminowa

Ograniczone dane sugerują tendencję do zmniejszania się skuteczności w czasie. W ciągu ostatnich 2 lat obserwacji (rok 5 i 6) po podaniu pierwszej dawki, skuteczność szczepionki przeciw objawowemu VCD (podzbiór immunogenności, połączone CYD14+CYD15) wyniosła 14,6% (95% CI: -74,7; 58,3) u osób w wieku 6 do 16 lat z przebyłym zakażeniem wirusem gorączki denga. Utrzymywanie się skuteczności może się różnić w zależności od sytuacji epidemiologicznej.

Immunogenność

Nie ustalono związku pomiędzy skutecznością a odpowiedzią immunologiczną. W trakcie badań klinicznych udokumentowano dane dotyczące immunogenności u łącznie około 7262 uczestników w wieku od 9 miesięcy do 60 lat, którzy otrzymali co najmniej jedno wstrzyknięcie szczepionki.

Wśród tych osób łączna liczba 3498 uczestników badania w wieku od 6 do 45 lat z obszarów endemicznych i odpornych na wirusa gorączki denga otrzymała co najmniej jedno wstrzyknięcie szczepionki Dengvaxia. Większość uczestników badania stanowiły osoby w wieku od 6 do 17 lat (n= 2836).

W trakcie badań klinicznych miana przeciwciał neutralizujących przeciw każdemu z serotypów oznaczano z użyciem testu neutralizacji na płytkach (PRNT) i przedstawiono w postaci średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT).

W poniższych tabelach wyjściowy poziom przeciwciał wobec wirusa gorączki denga (przed pierwszym wstrzyknięciem szczepionki), zdefiniowano jako:

- seropozytywność wobec wirusa gorączki denga, jeśli miano w badaniu PRNT50 ≥ 10 [1/rozc.] (dolna granica oznaczalności, LLOQ) wobec co najmniej jednego serotypu,
- seronegatywność wobec wirusa gorączki denga, jeśli miano w badaniu PRNT50 było < dolnej granicy oznaczalności wobec dowolnego z 4 serotypów.

Dane dotyczące immunogenności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 8 lat z obszarów endemicznych

W **Tabeli 4** przedstawiono wartości GMT przed szczepieniem i 28 dni po trzeciej dawce u uczestników badania CYD14 w wieku od 6 do 8 lat.

Tabela 4: Immunogenność u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 8 lat seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, z obszarów endemicznych, biorących udział w badaniu CYD14

		Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
Badanie	N	GMT przed 1. wstrzyknięciem (95% CI)	GMT po 3. wstrzyknięciu (95% CI)	GMT przed 1. wstrzyknięciem (95% CI)	GMT po 3. wstrzyknięciu (95% CI)	GMT przed 1. wstrzyknięciem (95% CI)	GMT po 3. wstrzyknięciu (95% CI)	GMT przed 1. wstrzyknięciem (95% CI)	GMT po 3. wstrzyknięciu (95% CI)
CYD14	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86,0; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63,0)	175 (145; 211)

N: liczba uczestników z dostępną wartością miana przeciwciał stanowiącą dany punkt końcowy

Za seropozytywnych uznawano osoby z wyjściowymi mianami większymi lub równymi LLOQ (1/rozc.) przeciw co najmniej jednemu serotypowi wirusa gorączki denga

CI: przedział ufności

CYD14: Indonezja, Malezja, Filipiny, Tajlandia, Wietnam.

Dane dotyczące immunogenności u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 17 lat z obszarów endemicznych

W Tabeli 5 przedstawiono wartości GMT przed szczepieniem i 28 dni po trzeciej dawce u uczestników badań CYD14 i CYD15 w wieku od 9 do 16 lat.

Tabela 5: Immunogenność u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, z obszarów endemicznych, biorących udział w badaniach CYD14 i CYD15

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

N: liczba uczestników z dostępną wartością miana przeciwciał stanowiącą dany punkt końcowy

Za seropozytywnych uznawano osoby z wyjściowymi mianami większymi lub równymi LLOQ (1/rozc.) przeciw co najmniej jednemu serotypowi wirusa gorączki denga

CI: przedział ufności

CYD14: Indonezja, Malezja, Filipiny, Tajlandia, Wietnam.

CYD15: Brazylia, Kolumbia, Honduras, Meksyk, Portoryko.

Dane dotyczące immunogenności u osób w wieku od 18 do 45 lat z obszarów endemicznych

Immunogenność produktu końcowego (szczepionka przeciw gorączce denga – badanie CYD) została oceniona na podstawie trzech badań przeprowadzonych w regionie Azji i Pacyfiku u dorosłych w wieku od 18 do 45 lat zamieszkujących obszary endemiczne (CYD22 w Wietnamie, CYD28 w Singapurze i CYD47 w Indiach).

W Tabeli 6 przedstawiono wartości GMT przed szczepieniem i 28 dni po trzeciej dawce u osób w wieku od 18 do 45 lat.

Tabela 6: Immunogenność u osób w wieku od 18 do 45 lat seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, z obszarów endemicznych

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

N: liczba uczestników z dostępną wartością miana przeciwciał stanowiącą dany punkt końcowy

Za seropozytywnych względem wirusa gorączki denga uznawano osoby z wyjściowymi mianami większymi lub równymi LLOQ przeciw co najmniej jednemu serotypowi wirusa gorączki denga

CI: przedział ufności

CYD28: kraj o niskiej endemiczności

CYD22: Wietnam; CYD28: Singapur; CYD47: Indie;

Połączenie danych dotyczących skuteczności opiera się na powyższych dostępnych danych i wynikach ogólnych. Dane dotyczące immunogenności, dostępne z badań CYD14 i CYD15 obejmujących osoby dorosłe w wieku od 18 do 45 lat z obszarów endemicznych, wskazują na to, że wartości GMT wobec każdego z serotypów po trzecim wstrzyknięciu szczepionki są zazwyczaj wyższe u dorosłych niż u dzieci i młodzieży. Z tego względu należy oczekiwać uzyskanie ochrony u osób dorosłych w obszarach endemicznych, chociaż faktyczna skala skuteczności w porównaniu z obserwowaną u dzieci i młodzieży jest nieznana.

Utrzymywanie się przeciwciał w długim okresie

Po podaniu trzeciej dawki wartości GMT utrzymywały się do 5 lat u pacjentów w wieku 6 lat i starszych w badaniach CYD14 i CYD15. W 5. roku po trzecim wstrzyknięciu, wartości GMT były nadal wyższe niż wartości GMT przed szczepieniem, pomimo obniżenia wartości GMT wobec wszystkich 4 serotypów w porównaniu z wartościami GMT po trzeciej dawce. Wartości GMT zależą od wieku i od wyjściowego poziomu przeciwciał przeciw wirusowi gorączki denga.

Wpływ dawki przypominającej oceniano u osób w wieku od 9 do 50 lat mieszkających na obszarach endemicznych w schemacie obejmującym 3 dawki (badania CYD63, CYD64, CYD65). Po podaniu dawki przypominającej nie obserwowano żadnego lub obserwowano umiarkowany przejściowy wzrost mian przeciwciał neutralizujących. Efekt dawki przypominającej był zmienny w zależności od serotypów i badań. Brak lub ograniczone działanie dawki przypominającej szczepionki Dengvaxia pozostaje niezrozumiane pod względem mechanizmów i implikacji klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki szczepionki Dengvaxia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa, uzyskane na podstawie badań toksyczności dawek wielokrotnych obejmujących ocenę tolerancji miejscowej, a także programu badań toksycznego wpływu na rozwój i reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniu neurowirulencji wykazano, że szczepionka CYD przeciw wirusowi gorączki denga nie jest neurotoksyczna.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Aminokwasy niezbędne, w tym fenyloalanina
Aminokwasy nie niezbędne
Argininy chlorowodorek
Sacharoza
Trehaloza dwuwodna
Sorbitol (E420)
Trometamol
Mocznik
Kwas solny i wodorotlenek sodu do ustalenia pH

Rozpuszczalnik:

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Szczepionki Dengvaxia nie wolno mieszać z innymi szczepionkami czy produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rekonstytucji przy użyciu dołączonego rozpuszczalnika, szczepionkę Dengvaxia należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w pudełku w celu ochrony przed światłem.

Przechowywanie szczepionki Dengvaxia po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Proszek (1 dawka) w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (halobutyl) i z wieczkiem typu flip-off (aluminium, polipropylen) + 0,5 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce (ze szkła typu I) z zatyczką tłoka (halobutyl) i z nasadką typu tip-cap (elastomer) z 2 osobnymi igłami.

Opakowanie po 1 lub po 10.

- Proszek (1 dawka) w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (halobutyl) i z wieczkiem typu flip-off (aluminium, polipropylen) + 0,5 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce (ze szkła typu I) z ogranicznikiem tłoka (halobutyl) i z nasadką typu tip-cap (elastomer).

Opakowanie po 1 lub po 10.

Nasadki ampułko-strzykawek zawierają naturalną pochodną gumy lateksowej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy unikać kontaktu ze środkami dezynfekującymi, ponieważ mogą one inaktywować wirusy szczepionkowe.

Konieczna jest rekonstytucja szczepionki Dengvaxia przed podaniem.

Rekonstytucja szczepionki Dengvaxia polega na przeniesieniu całego rozpuszczalnika (0,4% roztworu chlorku sodu) zawartego w oznakowanej kolorem niebieskim ampułko-strzykawce do fiolki zawierającej liofilizowany proszek z żółtawozielonym wieczkiem typu flip-off.

1. W celu przeniesienia rozpuszczalnika dołączyć jałową igłę do ampułko-strzykawki. Osobna igła musi być mocno przymocowana do strzykawki poprzez obrócenie jej o ćwierć obrotu.
2. Przenieść całą zawartość ampułko-strzykawki do fiolki zawierającej proszek.
3. Delikatnie zamieszać, aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku.

Zawiesinę należy sprawdzić wzrokowo przed podaniem. Po rekonstytucji, szczepionka Dengvaxia jest przejrzystą, bezbarwną cieczą, w której mogą występować cząstki – od białych do przejrzystych (o endogennym charakterze).

Po całkowitym rozpuszczeniu należy pobrać do tej samej strzykawki dawkę 0,5 ml przygotowanej zawiesiny. W celu wykonania wstrzyknięcia należy dołączyć do strzykawki nową jałową igłę.

Po rekonstytucji przy użyciu dołączonego rozpuszczalnika, szczepionkę Dengvaxia należy zużyć natychmiast.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 sierpnia 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dengvaxia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w opakowaniach wielodawkowych
czterowalentna szczepionka przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rekonstytucji jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

Chimeryczny wirus żółtej gorączki i gorączki denga, serotyp 1 (żywy, atenuowany)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dawkę**

Chimeryczny wirus żółtej gorączki i gorączki denga, serotyp 2 (żywy, atenuowany)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dawkę**

Chimeryczny wirus żółtej gorączki i gorączki denga, serotyp 3 (żywy, atenuowany)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dawkę**

Chimeryczny wirus żółtej gorączki i gorączki denga, serotyp 4 (żywy, atenuowany)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/dawkę**

*Wytwarzany w komórkach Vero metodą rekombinacji DNA. Produkt zawiera organizmy genetycznie zmodyfikowane (GMO).

**CCID₅₀: dawka zakażająca 50% komórek w hodowli.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 41 mikrogramów fenyloalaniny i 9,38 miligramów sorbitolu.

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

Biały, jednorodny liofilizowany proszek, który może tworzyć skupienia u podstawy fiolki (może występować w postaci zbrylonej masy w kształcie pierścienia).

Rozpuszczalnik jest przejrzystym bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Dengvaxia jest wskazana w zapobieganiu gorączce denga wywoływanej przez wirus gorączki denga serotypów 1, 2, 3 i 4 u osób w wieku od 6 do 45 lat, z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem gorączki denga (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Szczepionkę Dengvaxia należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i dorośli w wieku od 6 do 45 lat

Schemat szczepienia obejmuje 3 dawki szczepionki po rekonstytucji (0,5 ml) podawane w odstępach 6 miesięcy.

Dawka przypominająca

Nie ustalono wartości dodanej i odpowiedniego terminu podania dawki przypominającej (dawek przypominających). Aktualnie dostępne dane znajdują się w punkcie 5.1.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie zostały ustalone. Szczepionki Dengvaxia nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Sposób podawania

Szczepienie należy wykonać jako wstrzyknięcie podskórne, najlepiej w ramię, w okolicy mięśnia naramiennego.

Nie wstrzykiwać donaczyniowo.

Instrukcja rekonstytucji szczepionki Dengvaxia przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub po wcześniejszym podaniu szczepionki Dengvaxia lub szczepionki zawierającej te same składniki.

Osoby z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności komórkowej, w tym stosującym leczenie immunosupresyjne, takie jak chemioterapia lub kortykosteroidy ogólnie w wysokich dawkach (np. prednizon w dawce 20 mg lub 2 mg/kg mc. przez 2 lub więcej tygodni) w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem.

Osoby z objawowym zakażeniem wirusem HIV lub z bezobjawowym zakażeniem wirusem HIV, jeśli występują dowody na upośledzenie odporności.

Kobiety w ciąży (patrz punkt 4.6).

Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Jak w przypadku wszystkich szczepionek, zawsze powinno być łatwo dostępne odpowiednie leczenie i powinien być zapewniony nadzór w przypadku reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Choroby współistniejące

Podanie szczepionki Dengvaxia należy odroczyć u osób z umiarkowaną lub ciężką chorobą przebiegającą z wysoką gorączką lub z ostrą chorobą.

Omdlenie

Omdlenie może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń, a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.

Badania przed szczepieniem w kierunku wcześniejszego zakażenia wirusem gorączki denga

Nie należy podawać szczepionki osobom, które nie przebyły w przeszłości zakażenia wirusem gorączki denga, ponieważ w trakcie długotrwałej obserwacji w ramach głównych badań klinicznych stwierdzono u zaszczepionych osób, które nie przebyły w przeszłości zakażenia zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu gorączki denga i występowanie klinicznie ciężkiej postaci gorączki denga (patrz punkt 4.8).

W przypadku braku dokumentacji potwierdzającej wcześniejsze zakażenie wirusem gorączki denga, w celu jego potwierdzenia, przed szczepieniem należy wykonać testy. Aby uniknąć szczepienia osób z fałszywie dodatnim wynikiem, należy stosować wyłącznie metody badań o odpowiedniej wydajności pod względem swoistości i reakcji krzyżowych, w oparciu o lokalne dane dotyczące epidemiologii choroby zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Na obszarach nieendemicznych lub w warunkach niskiej transmisji, stosowanie szczepionki powinno być ograniczone do osób, u których istnieje duże prawdopodobieństwo ekspozycji na wirus gorączki denga w przyszłości.

Im niższy odsetek osób prawdziwie seropozytywnych, tym większe ryzyko osób fałszywie seropozytywnych w przypadku dowolnego testu stosowanego do określenia statusu serologicznego pod kątem zakażenia wirusem gorączki denga. Testy przed szczepieniem i szczepienia powinny być ograniczone do osób z wysokim prawdopodobieństwem przebytego zakażenia wirusem gorączki denga (np. osób, które mieszkały wcześniej lub przebywały cyklicznie na obszarach endemicznych). Celem jest zminimalizowanie ryzyka fałszywie dodatniego testu.

Szczególne populacje pacjentów

Kobiety w okresie rozrodczym

Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w okresie co najmniej jednego miesiąca po każdej dawce (patrz punkt 4.6).

Osoby podróżujące

Ze względu na brak danych klinicznych osób mieszkających na obszarach nieendemicznych z niskim prawdopodobieństwem przebytego zakażenia wirusem gorączki denga i sporadycznie podróżujących do obszarów endemicznych, nie zaleca się stosowania szczepionki u tych osób.

Ochrona

Szczepionka Dengvaxia może nie wywołać ochronnej odpowiedzi immunologicznej u wszystkich zaszczepionych osób. Zaleca się, aby po szczepieniu kontynuować stosowanie środków ochrony osobistej przed ukąszeniami komarów.

Dengvaxia zawiera fenyloalaninę i sól

Dengvaxia zawiera 8 mikrogramów fenyloalaniny, w każdej dawce 0,5 ml. Fenyloalanina może być szkodliwa dla osób z fenyloketonurią (PKU), rzadkim zaburzeniem genetycznym, w którym następuje nagromadzenie fenyloalaniny, ponieważ organizm nie może jej prawidłowo usunąć.

Dengvaxia zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,5 ml, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z lekami

U pacjentów leczonych immunoglobulinami lub produktami krwiopochodnymi zawierającymi immunoglobuliny, takimi jak krew lub osocze, zaleca się odczekanie co najmniej 6 tygodni, a najlepiej 3 miesięcy, po zakończeniu leczenia przed podaniem szczepionki Dengvaxia, aby uniknąć neutralizacji atenuowanych wirusów zawartych w szczepionce.

Szczepionki Dengvaxia nie należy podawać osobom stosującym leczenie immunosupresyjne, takie jak chemioterapia lub kortykosteroidy ogólnie w wysokich dawkach, w okresie 4 tygodni przed szczepieniem (patrz punkt 4.3).

Interakcje z innymi szczepionkami

Szczepionka Dengvaxia została oceniona w jednym badaniu klinicznym dotyczącym równoczesnego podania ze szczepionką Tdap (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), adsorbowana, o zmniejszonej zawartości antygenów) (z udziałem 629 osób w wieku od 9 do 60 lat wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga). U osób seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, 28 dni po podaniu dawki przypominającej Tdap jednocześnie z pierwszą dawką szczepionki Dengvaxia, stwierdzono niemniejszą humoralną odpowiedź immunologiczną na wszystkie antygeny Tdap, w porównaniu z podaniem sekwencyjnym. U osób seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, pierwsza dawka szczepionki Dengvaxia wywołała podobną odpowiedź immunologiczną (w zakresie średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMTs) i wskaźnika seropozytywności) przeciw wszystkim 4 serotypom wirusa gorączki denga, w obu grupach podania: jednoczesnego i sekwencyjnego.

Szczepionka Dengvaxia została oceniona w dwóch badaniach klinicznych z dwuwalentną i czterowalentną szczepionką przeciw HPV (szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, rekombinowana, ang. HPV - *Human Papillomavirus Vaccine, Recombinant*) (z udziałem 305 osób w wieku od 9 do 14 lat i 197 osób w wieku od 9 do 13 lat wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga). Nie można było ocenić równoważności humoralnej odpowiedzi immunologicznej na dwuwalentną i czterowalentną szczepionkę przeciw HPV / Dengvaxia w 28. dniu po ostatnim wstrzyknięciu, ponieważ liczba osób, które można było poddać ocenie, była ograniczona. Analizy immunogenności w grupie równoczesnego podania szczepionek i w grupie sekwencyjnego podania były jedynie opisowe.

Dwuwalentna szczepionka przeciw HPV wykazała podobne GMTs w obu grupach podania: równoczesnego i sekwencyjnego, oraz podobne stosunki GMT między grupami (podanie równoczesne/sekwencyjne), które były bliskie 1 dla HPV-16 i HPV-18. Stosunki GMT między grupami (podanie równoczesne/sekwencyjne) były bliskie 1 dla wszystkich 4 serotypów wirusa gorączki denga.

Dla czterowalentnej szczepionki przeciw HPV, stosunki GMT między grupami (podanie równoczesne/sekwencyjne) były bliskie 1 dla HPV-6 i około 0,80 dla HPV-11, HPV-16 i HPV-18. Stosunki GMTs między grupami (podanie równoczesne/sekwencyjne) były bliskie 1 dla serotypu 1 i 4 oraz bliskie 0,80 dla serotypu 2 i 3.

Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

W żadnym z tych badań nie stwierdzono większej reaktogenności ani zmiany profilu bezpieczeństwa szczepionek, w przypadku gdy szczepionki Tdap lub przeciw HPV były podawane jednocześnie ze szczepionką Dengvaxia.

Jeśli szczepionka Dengvaxia ma zostać podana w tym samym czasie, co inna szczepionka we wstrzyknięciach, szczepionki należy zawsze podawać w różne miejsca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym

Tak jak w przypadku innych żywych atenuowanych szczepionek, kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej jeden miesiąc po otrzymaniu każdej dawki.

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wskazywały na jakikolwiek bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ szczepionki na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane na temat stosowania szczepionki Dengvaxia u kobiet w ciąży są ograniczone. Dane te nie są wystarczające do stwierdzenia braku potencjalnego wpływu szczepionki Dengvaxia na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój pourodzeniowy.

Dengvaxia jest żywą atenuowaną szczepionką, w związku z czym jest przeciwwskazana do stosowania u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach nie wskazywały na jakikolwiek bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ szczepionki związany z laktacją.

Istnieją bardzo ograniczone doświadczenia dotyczące przenikania wirusa gorączki denga do mleka kobiecego.

Biorąc również pod uwagę, że Dengvaxia jest żywą atenuowaną szczepionką oraz że istnieją bardzo ograniczone dane z jej stosowania u kobiet w czasie karmienia piersią po wprowadzeniu szczepionki Dengvaxia do obrotu, stosowanie tej szczepionki w okresie laktacji jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem szczepionki na płodność.

Badania na zwierzętach nie wskazywały na jakikolwiek szkodliwy wpływ szczepionki na płodność u samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Dengvaxia wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami były bóle głowy (51%), ból w miejscu wstrzyknięcia (49%), złe samopoczucie (41%), ból mięśni (41%), osłabienie (32%) i gorączka (14%).

Działania niepożądane występowały w ciągu 3 dni po szczepieniu, z wyjątkiem gorączki, która pojawiła się w ciągu 14 dni od wstrzyknięcia. Działania niepożądane cechowały się krótkim czasem trwania (0 – 3 dni).

Ogólne działania niepożądane wykazywały tendencję do rzadszego występowania po drugim i trzecim podaniu szczepionki Dengvaxia niż po pierwszym wstrzyknięciu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono według następujących kategorii częstości występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: od $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko: od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w **Tabeli 1** bazuje na zbiorczej analizie wybranych badań klinicznych i zastosowaniu po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 1: Działania niepożądane z badań klinicznych i zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Dzieci w wieku od 6 do 17 lat	Dorośli w wieku od 18 do 45 lat
	Częstość występowania	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Niezbyt często	
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Powiększenie węzłów chłonnych	Brak ⁺	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne*	Bardzo rzadko	
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Bardzo często	
Zawroty głowy	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Kaszel	Rzadko	Niezbyt często
Ból w obrębie jamy ustnej i gardła	Rzadko	Niezbyt często
Katar	Rzadko	Brak ⁺
Zaburzenia żołądka i jelit		
Wymioty	Niezbyt często	
Nudności	Rzadko	Niezbyt często
Suchość w ustach	Brak ⁺	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka	Rzadko	Niezbyt często
Pokrzywka	Rzadko	Brak ⁺
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśni	Bardzo często	
Ból szyi	Rzadko	Niezbyt często
Ból stawów	Brak ⁺	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Złe samopoczucie	Bardzo często	
Osłabienie	Bardzo często	
Gorączka	Bardzo często	Często
Dreszcze	Rzadko	Niezbyt często
Zmęczenie	Brak ⁺	Niezbyt często
Ból w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często	
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często	Często

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Dzieci w wieku od 6 do 17 lat	Dorośli w wieku od 18 do 45 lat
	Częstość występowania	Częstość występowania
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Często	
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często	Często
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często	
Krwawienie w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często	Rzadko
Krwiak w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często	Często
Zwiększone ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia	Brak ⁺	Niezbyt często

* Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych.

⁺ Nie odnotowano w tej grupie pacjentów

Dane z długotrwałej obserwacji pod kątem bezpieczeństwa stosowania dotyczące hospitalizacji z powodu gorączki denga o ciężkim przebiegu klinicznym

W analizie eksploracyjnej długoterminowej obserwacji po pierwszym wstrzyknięciu szczepionki w ramach trzech badań skuteczności, u osób zaszczepionych, które nie przebyły zakażenia wirusem gorączki denga stwierdzono zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu gorączki denga, w tym gorączki denga o ciężkim przebiegu klinicznym (przede wszystkim gorączki krwotocznej denga stopnia 1 lub 2 [WHO 1997]). Dane uzyskane w kluczowych badaniach klinicznych pokazują, że w ciągu 6 lat, u uczestników badań, którzy nie przebyli zakażenia wirusem gorączki denga, ryzyko wystąpienia gorączki denga o ciężkim przebiegu wzrasta u osób w wieku od 6 do 16 lat zaszczepionych szczepionką Dengvaxia w porównaniu do osób niezaszczepionych w tej samej grupie wiekowej. Dane szacunkowe z analizy długookresowej wskazują na to, że zwiększenie ryzyka pojawia się głównie w trakcie trzeciego roku po pierwszym wstrzyknięciu.

Takiego zwiększenia ryzyka nie obserwowano u osób, które były w przeszłości zakażone wirusem gorączki denga (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

U dzieci i młodzieży gorączka i rumień w miejscu wstrzyknięcia były obserwowane z większą częstością (bardzo często) niż u dorosłych (często).

Pokrzywka (rzadko) była zgłaszana wyłącznie u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat.

Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat, tj. w wieku, w którym stosowanie szczepionki nie jest wskazane

Podgrupa uczestników badań w wieku poniżej 6 lat objętych badaniami reaktogenności obejmowała 2192 dzieci, w tym 1287 dzieci w wieku poniżej 2 lat i 905 dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat, w porównaniu z dziećmi w wieku powyżej 6 lat, częściej (częstość: bardzo często) zgłaszano obrzęk w miejscu wstrzyknięcia i opisywano dodatkowe działania niepożądane (częstość: niezbyt często): wysypka plamisto-grudkowa i zmniejszenie apetytu.

Dane z długotrwałej obserwacji pod względem bezpieczeństwa obejmującej dzieci w wieku od 2 do 5 lat, które nie przebyły zakażenia wirusem gorączki denga w przeszłości, wykazały zwiększone ryzyko zachorowania na gorączkę denga wymagającą hospitalizacji, w tym gorączkę denga o ciężkim

przebiegu klinicznym u zaszczepionych dzieci, w porównaniu do dzieci niezaszczepionych (patrz punkt 4.4).

U dzieci w wieku poniżej 2 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po dowolnym wstrzyknięciu szczepionki Dengvaxia były gorączka, drażliwość, utrata apetytu, nietypowy płacz i tkliwość w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BX04

1. Mechanizm działania

Szczepionka Dengvaxia zawiera żywe atenuowane wirusy. Po podaniu szczepionki, wirusy namnażają się lokalnie i powodują produkcję przeciwciał neutralizujących oraz wywołują komórkową odpowiedź immunologiczną przeciw czterem serotypom wirusa gorączki denga.

2. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną szczepionki Dengvaxia oceniano w 3 badaniach: w jednym wspomagającym badaniu skuteczności fazy IIb (CYD23) przeprowadzonym w Tajlandii i w 2 prowadzonych na dużą skalę kluczowych badaniach skuteczności fazy III: CYD14 w Azji (Indonezja, Malezja, Filipiny, Tajlandia, Wietnam) i CYD15 w Ameryce Łacińskiej (Brazylia, Kolumbia, Honduras, Meksyk, Portoryko).

W badaniu fazy IIb, łącznie 4002 osoby w wieku od 4 do 11 lat, zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej szczepionkę Dengvaxia lub do grupy kontrolnej, niezależnie od wcześniejszego zakażenia wirusem gorączki denga. Z tych osób, 3285 osób było w wieku od 6 do 11 lat (2184 osób w grupie otrzymującej szczepionkę i 1101 osób w grupie kontrolnej).

W 2 kluczowych badaniach fazy III (CYD14 i CYD15), łącznie około 31 000 osób w wieku od 2 do 16 lat losowo przydzielono do grupy otrzymującej szczepionkę Dengvaxia lub placebo, niezależnie od wcześniejszego zakażenia wirusem gorączki denga. Z tych osób, 19 107 osób otrzymujących szczepionkę Dengvaxia (5193 osób w badaniu CYD14 i 13 914 osób w badaniu CYD15) oraz 9538 osób otrzymujących placebo (2598 osób w badaniu CYD14 i 6940 osób w badaniu CYD15) było w wieku od 6 do 16 lat.

Na początku badań CYD14 i CYD15 seroprewalencja gorączki denga w populacji ogólnej w ośrodkach badawczych wahała się w zakresie 52,8% – 81,1% w badaniu CYD14 (Azja i Pacyfik) i 55,7% – 92,7% w badaniu CYD15 (Ameryka Łacińska).

Skuteczność została oceniona w fazie aktywnej trwającej 25 miesięcy, w której monitorowanie zostało zaplanowane w celu zwiększenia wykrywalności wszystkich przypadków objawowej gorączki denga

potwierdzonej wirusologicznie (VCD), niezależnie od stopnia nasilenia. Czynne monitorowanie przypadków objawowej gorączki denga wdrożono w dniu pierwszego wstrzyknięcia i kontynuowano co najmniej 13 miesięcy po trzecim wstrzyknięciu.

W ramach oceny pierwszorzędnego punktu końcowego porównano częstość występowania objawowych przypadków VCD w trakcie 12-miesięcznego okresu rozpoczynającego się 28 dni po trzecim wstrzyknięciu szczepionki z odpowiednią częstością w grupie kontrolnej.

Analizy eksploracyjne skuteczności szczepionki zgodnie z wyjściowym (przed pierwszym wstrzyknięciem) poziomem przeciwciał przeciw wirusowi gorączki denga mierzonym za pomocą testu neutralizacji na płytkach (test PRNT50) zostały przeprowadzone w podgrupie pacjentów z ocenianą immunogennością obejmującej po 2000 osób w badaniach CYD14 i CYD15 oraz 300 osób w badaniu CYD23. Spośród 2580 osób w wieku od 6 do 16 lat w tej podgrupie (około 80%), wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, 1729 osób otrzymało szczepionkę (656 uczestników w badaniu CYD14 i 1073 w CYD15) oraz 851 uczestników, którzy otrzymali placebo (339 w CYD14 i 512 w CYD15) (patrz również podpunkt „Immunogenność”).

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat na obszarach endemicznych, dowolny wyjściowy poziom przeciwciał

Wyniki dotyczące skuteczności szczepionki (ang. *vaccine efficacy*, VE) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (występowanie przypadków objawowego VCD w trakcie 25-miesięcznego okresu rozpoczynającego się po podaniu pierwszej dawki) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (dowolny wyjściowy poziom przeciwciał) przedstawiono w Tabeli 2 uwzględniającej badania CYD14, CYD15 i CYD23.

Tabela 2: Skuteczność szczepionki w zapobieganiu przypadkom objawowej VCD, powodowanej przez dowolny z 4 serotypów, w 25-miesięcznym okresie rozpoczynającym się po podaniu pierwszej dawki, u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (dowolny wyjściowy poziom przeciwciał).

	CYD14		CYD15		CYD23		Połączone populacje CYD14+CYD15		Połączone populacje * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Grupa zaszczepiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczepiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczepiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczepiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczepiona	Grupa kontrolna
Liczba przypadków / osobo lata	166/10352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
VE % (95%CI)	63,3 (54,9 ; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

N: liczba uczestników danego badania

Liczba przypadków: liczba osób z co najmniej jednym epizodem objawowej gorączki denga potwierdzonej wirusologicznie w badanym okresie.

Osobo-lata: łączny czas ryzyka (w latach) dla osób w trakcie okresu badania.

CI: przedział ufności.

*Połączone wyniki badań CYD14, 15 i 23 należy interpretować ostrożnie z uwagi na różnice w badaniu diagnostycznym potwierdzającym zachorowanie na dengę i w definicji ostrej choroby gorączkowej pomiędzy badaniami CYD14/15 a badaniem CYD23.

U dzieci w wieku od 6 do 16 lat skuteczność szczepionki Dengvaxia wobec objawowej, potwierdzonej wirusologicznie gorączki denga (VCD) wywoływanej przez dowolny z 4 serotypów wykazano we wszystkich trzech badaniach: CYD14, CYD15 i CYD23 (patrz **Tabela 3**).

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, w obszarach endemicznych.

Skuteczność szczepionki wobec objawowej gorączki denga potwierdzonej wirusologicznie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat

Wyniki dotyczące skuteczności szczepionki (ang. vaccine efficacy, VE) w odniesieniu do analiz eksploracyjnych występowania przypadków objawowego VCD w trakcie 25-miesięcznego okresu rozpoczynającego się po podaniu pierwszej dawki u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat, wyjściowo seropozytywnych, przedstawiono w **Tabeli 3** dla podgrupy pacjentów z ocenianą immunogennością w badaniach CYD14, CYD15 i CYD23.

Tabela 3: Skuteczność szczepionki (VE) wobec objawowej VCD, powodowanej przez dowolny z 4 serotypów, w 25-miesięcznym okresie rozpoczynającym się po podaniu pierwszej dawki, u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga).

	CYD14		CYD15		CYD23		Połączone populacje CYD14+CYD15		Połączone dane* CYD14+CYD15+CYD23	
	Grupa zaszczepiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczepiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczepiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczepiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczepiona	Grupa kontrolna
Liczba przypadków / osobo-lata	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95%CI)	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

N: liczba uczestników danego badania

Liczba przypadków: liczba osób z co najmniej jednym epizodem objawowej gorączki denga potwierdzonej wirusologicznie w badanym okresie.

Osobo-lata: łączny czas ryzyka (w latach) dla osób w trakcie okresu badania.

CI: przedział ufności.

NC: nie obliczono (brak przypadków w grupie zaszczepionych i kontrolnej nie pozwala na wyliczenie VE ani CI)

*Połączone wyniki badań CYD14, 15 i 23 należy interpretować ostrożnie z uwagi na różnice w badaniu diagnostycznym potwierdzającym zachorowanie na gorączkę denga i w definicji ostrej choroby gorączkowej pomiędzy badaniami CYD14/15 a badaniem CYD23.

Cztery serotypy przyczyniły się do ogólnej skuteczności szczepionki (VE). Dane są ograniczone, ponieważ wyjściowy stan immunologiczny był początkowo zbierany w ograniczonej podgrupie osób. W 25-miesięcznym okresie rozpoczynającym się po podaniu pierwszej dawki u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat wyjściowo seropozytywnych (podgrupa z ocenianą immunogennością w badaniach CYD14, CYD15 i CYD23) VE wobec objawowej VCD powodowanej przez serotyp 1 [76,8 (46,1; 90,0)] i serotyp 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] jest zwykle niższa w porównaniu z serotypem 3 [89,6 (63,7; 97,0)] i serotypem 4 [96,5 (73,4; 99,5)].

Skuteczność szczepionki jest nieco niższa u dzieci w wieku od 6 do 8 lat w porównaniu do dzieci w wieku od 9 do 16 lat.

Skuteczność szczepionki wobec objawowej gorączki denga potwierdzonej wirusologicznie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat

U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga (podgrupa z ocenianą immunogennością), w grupie kontrolnej zgłoszono dwa przypadki ciężkiej VCD w badaniu CYD14 oraz jeden przypadek w badaniu CYD15 w trakcie 25-miesięcznego okresu po pierwszym wstrzyknięciu. Nie zgłoszono żadnego przypadku w grupie osób zaszczepionych. Odnotowano osiem przypadków VCD wymagającej hospitalizacji w grupie kontrolnej w badaniu CYD14 i jeden przypadek w grupie osób zaszczepionych oraz dwa przypadki w grupie kontrolnej w badaniu CYD15. Nie zgłoszono takich przypadków w grupie zaszczepionej w badaniu CYD15. Dane te są niejednoznaczne z uwagi na małą liczbę przypadków w podgrupie osób z ocenianą immunogennością. Jednakże, ekstrapolowana skuteczność szczepionki (1-Hazard Ratio), uzyskana w wyniku analizy danych (połączone dane z badań CYD14, CYD15, CYD23) po

ukończeniu 25-miesięcznego okresu po pierwszym wstrzyknięciu jest oceniana na 89,2% (95% CI: 78,5 ; 94,6) dla VCD wymagającej hospitalizacji oraz 95,3% (95% CI: 68,9 ; 99,3) dla ciężkiej VCD.

Skuteczność szczepionki oceniano na terenach endemicznych umiarkowanie-wysokich. Nie należy odnosić skali ochrony do innych regionów o odmiennej sytuacji epidemiologicznej.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u osób w wieku od 17 do 45 lat z obszarów endemicznych

Nie przeprowadzono badania oceniającego skuteczność kliniczną u osób w wieku od 17 do 45 lat z obszarów endemicznych. Skuteczność kliniczną szczepionki stwierdzono na podstawie połączenia danych dotyczących immunogenności (patrz poniżej, punkt „Dane dotyczące immunogenności u osób w wieku od 18 do 45 lat z obszarów endemicznych”).

Ochrona długoterminowa

Ograniczone dane sugerują tendencję do zmniejszania się skuteczności w czasie. W ciągu ostatnich 2 lat obserwacji (rok 5 i 6) po podaniu pierwszej dawki, skuteczność szczepionki przeciw objawowemu VCD (podzbiór immunogenności, połączone CYD14+CYD15) wyniosła 14,6% (95% CI: -74,7; 58,3) u osób w wieku 6 do 16 lat z przebyłym zakażeniem wirusem gorączki denga. Utrzymywanie się skuteczności może się różnić w zależności od sytuacji epidemiologicznej.

3. Immunogenność

Nie ustalono związku pomiędzy skutecznością a odpowiedzią immunologiczną. W trakcie badań klinicznych udokumentowano dane dotyczące immunogenności u łącznie około 7262 uczestników w wieku od 9 miesięcy do 60 lat, którzy otrzymali co najmniej jedno wstrzyknięcie szczepionki.

Wśród tych osób łączna liczba 3498 uczestników badania w wieku od 6 do 45 lat z obszarów endemicznych i odpornych na wirusa gorączki denga otrzymała co najmniej jedno wstrzyknięcie szczepionki Dengvaxia. Większość uczestników badania stanowiły osoby w wieku od 6 do 17 lat (n= 2836).

W trakcie badań klinicznych miana przeciwciał neutralizujących przeciw każdemu z serotypów oznaczano z użyciem testu neutralizacji na płytkach (PRNT) i przedstawiono w postaci średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT).

W poniższych tabelach wyjściowy poziom przeciwciał wobec wirusa gorączki denga (przed pierwszym wstrzyknięciem szczepionki), zdefiniowano jako:

- seropozytywność wobec wirusa gorączki denga, jeśli miano w badaniu $PRNT_{50} \geq 10$ [1/rozc.] (dolna granica oznaczalności, LLOQ) wobec co najmniej jednego serotypu,
- seronegatywność wobec wirusa gorączki denga, jeśli miano w badaniu $PRNT_{50}$ było < dolnej granicy oznaczalności wobec dowolnego z 4 serotypów.

Dane dotyczące immunogenności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 8 lat z obszarów endemicznych

W **Tabeli 4** przedstawiono wartości GMT przed szczepieniem i 28 dni po trzeciej dawce u uczestników badania CYD14 w wieku od 6 do 8 lat.

Tabela 4: Immunogenność u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 8 lat seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, z obszarów endemicznych, biorących udział w badaniu CYD14

Badanie	N	Serotyp 1		Serotyp 2		Serotyp 3		Serotyp 4	
		GMT przed 1. wstrzyknięciem (95% CI)	GMT po 3. wstrzyknięciu (95% CI)	GMT przed 1. wstrzyknięciem (95% CI)	GMT po 3. wstrzyknięciu (95% CI)	GMT przed 1. wstrzyknięciem (95% CI)	GMT po 3. wstrzyknięciu (95% CI)	GMT przed 1. wstrzyknięciem (95% CI)	GMT po 3. wstrzyknięciu (95% CI)
CYD14	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86,0; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63,0)	175 (145; 211)

N: liczba uczestników z dostępną wartością miana przeciwciał stanowiącą dany punkt końcowy

Za seropozytywnych uznawano osoby z wyjściowymi mianami większymi lub równymi LLOQ (1/rozc.) przeciw co najmniej jednemu serotypowi wirusa gorączki denga

CI: przedział ufności

CYD14: Indonezja, Malezja, Filipiny, Tajlandia, Wietnam.

Dane dotyczące immunogenności u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 17 lat z obszarów endemicznych

W Tabeli 5 przedstawiono wartości GMT przed szczepieniem i 28 dni po trzeciej dawce u uczestników badań CYD14 i CYD15 w wieku od 9 do 16 lat.

Tabela 5: Immunogenność u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, z obszarów endemicznych, biorących udział w badaniach CYD14 i CYD15

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

N: liczba uczestników z dostępną wartością miana przeciwciał stanowiącą dany punkt końcowy

Za seropozytywnych uznawano osoby z wyjściowymi mianami większymi lub równymi LLOQ (1/rozc.) przeciw co najmniej jednemu serotypowi wirusa gorączki denga

CI: przedział ufności

CYD14: Indonezja, Malezja, Filipiny, Tajlandia, Wietnam.

CYD15: Brazylia, Kolumbia, Honduras, Meksyk, Portoryko.

Dane dotyczące immunogenności u osób w wieku od 18 do 45 lat z obszarów endemicznych

Immunogenność produktu końcowego (szczepionka przeciw gorączce denga – badanie CYD) została oceniona na podstawie trzech badań przeprowadzonych w regionie Azji i Pacyfiku u dorosłych w

wieku od 18 do 45 lat zamieszkujących obszary endemiczne (CYD22 w Wietnamie, CYD28 w Singapurze i CYD47 w Indiach).

W Tabeli 6 przedstawiono wartości GMT przed szczepieniem i 28 dni po trzeciej dawce u osób w wieku od 18 do 45 lat.

Tabela 6: Immunogenność u osób w wieku od 18 do 45 lat seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, z obszarów endemicznych

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

N: liczba uczestników z dostępną wartością miana przeciwciał stanowiącą dany punkt końcowy

Za seropozytywnych względem wirusa gorączki denga uznawano osoby z wyjściowymi mianami większymi lub równymi LLOQ przeciw co najmniej jednemu serotypowi wirusa gorączki denga

CI: przedział ufności

CYD28: kraj o niskiej endemiczności

CYD22: Wietnam; CYD28: Singapur; CYD47: Indie;

Połączenie danych dotyczących skuteczności opiera się na powyższych dostępnych danych i wynikach ogólnych. Dane dotyczące immunogenności, dostępne z badań CYD14 i CYD15 obejmujących osoby dorosłe w wieku od 18 do 45 lat z obszarów endemicznych, wskazują na to, że wartości GMT wobec każdego z serotypów po trzecim wstrzyknięciu szczepionki są zazwyczaj wyższe u dorosłych niż u dzieci i młodzieży. Z tego względu należy oczekiwać uzyskanie ochrony u osób dorosłych w obszarach endemicznych, chociaż faktyczna skala skuteczności w porównaniu z obserwowaną u dzieci i młodzieży jest nieznana.

Utrzymywanie się przeciwciał w długim okresie

Po podaniu trzeciej dawki wartości GMT utrzymywały się do 5 lat u pacjentów w wieku 6 lat i starszych w badaniach CYD14 i CYD15. W 5 roku po trzecim wstrzyknięciu, wartości GMT były nadal wyższe niż wartości GMT przed szczepieniem, pomimo obniżenia wartości GMT wobec wszystkich 4 serotypów w porównaniu z wartościami GMT po trzeciej dawce. Wartości GMT zależą od wieku i od wyjściowego poziomu przeciwciał przeciw wirusowi gorączki denga.

Wpływ dawki przypominającej oceniano u osób w wieku od 9 do 50 lat mieszkających na obszarach endemicznych w schemacie obejmującym 3 dawki (badania CYD63, CYD64, CYD65). Po podaniu dawki przypominającej nie obserwowano żadnego lub obserwowano umiarkowany przejściowy wzrost mian przeciwciał neutralizujących. Efekt dawki przypominającej był zmienny w zależności od serotypów i badań. Brak lub ograniczone działanie dawki przypominającej szczepionki Dengvaxia pozostaje niezrozumiane pod względem mechanizmów i implikacji klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki szczepionki Dengvaxia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa, uzyskane na podstawie badań toksyczności dawek wielokrotnych obejmujących ocenę tolerancji miejscowej, a także programu badań toksycznego

wpływu na rozwój i reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniu neurowirulencji wykazano, że szczepionka CYD przeciw wirusowi gorączki denga nie jest neurotoksyczna.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Aminokwasy niezbędne, w tym fenyloalanina
Aminokwasy nie niezbędne
Argininy chlorowodorek
Sacharoza
Trehaloza dwuwodna
Sorbitol (E420)
Trometamol
Mocznik
Kwas solny i wodorotlenek sodu do ustalenia pH

Rozpuszczalnik:

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Szczepionki Dengvaxia nie wolno mieszać z innymi szczepionkami czy produktami leczniczymi..

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rekonstytucji przy użyciu dołączonego rozpuszczalnika, szczepionkę Dengvaxia należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) i zużyć w ciągu 6 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w pudełku w celu ochrony przed światłem.

Przechowywanie szczepionki Dengvaxia po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Proszek (5 dawek) w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (halobutyl) i z wieczkiem typu flip-off (aluminium, polipropylen) + 2,5 ml rozpuszczalnika w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (halobutyl) i z wieczkiem typu flip-off (aluminium, polipropylen).

Opakowanie po 5.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy unikać kontaktu ze środkami dezynfekującymi, ponieważ mogą one inaktywować wirusy szczepionkowe.

Konieczna jest rekonstytucja szczepionki Dengvaxia przed podaniem.

Rekonstytucja szczepionki Dengvaxia polega na przeniesieniu za pomocą jałowej strzykawki i igły całego rozpuszczalnika (0,9% roztworu chlorku sodu) zawartego w 5-dawkowej fiołce z ciemnoszarym wieczkiem typu flip-off do 5-dawkowej fiołki z jasnobrązowym wieczkiem typu flip-off, zawierającej liofilizowany proszek.

1. W celu przeniesienia rozpuszczalnika zastosować jałową strzykawkę i igłę. Osobna igła musi być mocno przymocowana do strzykawki poprzez obrócenie jej o ćwierć obrotu.
2. Przenieść całą zawartość rozpuszczalnika z fiołki (z ciemnoszarym wieczkiem typu flip-off) do fiołki zawierającej proszek (z jasnobrązowym wieczkiem typu flip-off).
3. Delikatnie zamieszać, aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku.

Zawiesinę należy sprawdzić wzrokowo przed podaniem. Po rekonstytucji, szczepionka Dengvaxia jest przejrzystą, bezbarwną cieczą, w której mogą występować cząstki – od białych do przejrzystych (o endogennym charakterze).

Po całkowitym rozpuszczeniu należy pobrać do jałowej strzykawki dawkę 0,5 ml przygotowanej zawiesiny. Do pobrania każdej z 5 dawek należy używać nowej, jałowej strzykawki i igły. Zaleca się stosowanie igieł o rozmiarze 23 G lub 25 G.

Przed każdym wstrzyknięciem należy ponownie delikatnie zamieszać przygotowaną zawiesinę.

Po rekonstytucji przy użyciu dołączonego rozpuszczalnika, szczepionkę Dengvaxia należy zużyć w ciągu 6 godzin.

Częściowo zużyte fiołki należy przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce) i chronić przed światłem.

Wszystkie niewykorzystane dawki szczepionki należy wyrzucić zaraz po zakończeniu serii szczepień lub w ciągu 6 godzin po rekonstytucji, w zależności od tego co nastąpi wcześniej.

Częściowo zużyte fiołki wielodawkowe należy natychmiast wyrzucić jeśli:

- Nie zachowano sterylnych warunków w trakcie pobierania dawki.
- Nie zastosowano nowej, sterylnej strzykawki i igły w celu przygotowania roztworu lub pobierania każdej poprzedniej dawki.
- Istnieje podejrzenie, że częściowo wykorzystana fiołka została zanieczyszczona.
- Widoczne są zanieczyszczenia, o czym może świadczyć zmiana wyglądu roztworu.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1338/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 sierpnia 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem na rynek szczepionki Dengvaxia w każdym z państw członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, warunki dystrybucji i wszelkie inne aspekty.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym szczepionka Dengvaxia będzie wprowadzona na rynek, pracownicy służby zdrowia uprawnieni do podawania szczepionki Dengvaxia będą mieli dostęp / otrzymają poniższy pakiet edukacyjny:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Poradnik dla pracowników służby zdrowia

Poradnik dla pracowników służby zdrowia powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Informacja o zwiększonym ryzyku wystąpienia ciężkiej i (lub) wymagającej hospitalizacji gorączki denga po szczepieniu, u osób uprzednio niezakażonych wirusem gorączki denga;
- Informacja, że pracownicy służby zdrowia przed zaszczepieniem muszą udokumentować wcześniejsze zakażenia wirusem gorączki denga za pomocą potwierdzonej laboratoryjnie historii choroby lub testów serologicznych;
- Informacja, że pracownicy służby zdrowia powinni być świadomi, że należy stosować wyłącznie metody badań o odpowiedniej wydajności pod względem swoistości i reakcji krzyżowych, zgodnie z lokalnymi zaleceniami;
- Informacja, że pracownicy służby zdrowia powinni znać wczesne ostrzegawcze objawy gorączki denga.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
Proszek (1 dawka) w fiolce + 0,5 ml rozpuszczalnika w ampulko-strzykawce z 2 oddzielnymi igłami.
Proszek (1 dawka) w fiolce + 0,5 ml rozpuszczalnika w ampulko-strzykawce.
Wielkość opakowania: 1 lub 10 sztuk.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dengvaxia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
czterowalentna szczepionka przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Po rekonstytucji jedna dawka (0,5 ml) zawiera 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀ każdego serotypu chimerycznego wirusa żółtej gorączki i gorączki denga (1, 2, 3 i 4) (żywy, atenuowany).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Proszek: aminokwasy niezbędne, w tym fenyloalanina, aminokwasy nie niezbędne, argininy chlorowodorek, sacharoza, trehaloza dwuwodna, sorbitol, trometamol, mocznik, kwas solny, wodorotlenek sodu.

Rozpuszczalnik: sodu chlorek (0,4%), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek (1 dawka) w fiolce + 0,5 ml rozpuszczalnika w ampulko-strzykawce z 2 oddzielnymi igłami.
Proszek (1 dawka) w fiolce + 0,5 ml rozpuszczalnika w ampulko-strzykawce

Opakowanie po 1 lub 10.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne po rekonstytucji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku oraz instrukcją dotyczącą rekonstytucji.

Należy dokonać rekonstytucji szczepionki Dengvaxia z użyciem dołączonego rozpuszczalnika.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać. Chronić przed światłem.

Zużyć natychmiast po rekonstytucji.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**
Dengvaxia – proszek (1 dawka) w fiolce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Dengvaxia, proszek do wstrzykiwań
czterowalentna szczepionka przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka
1D

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**
Dengvaxia - rozpuszczalnik w ampulko-strzykawce (0,5 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Rozpuszczalnik do rekonstytucji szczepionki Dengvaxia
NaCl (0,4%)

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka - 0,5 ml
1D

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Proszek (5 dawek) w fiolce + 2,5 ml rozpuszczalnika w fiolce. Wielkość opakowania: 5.****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dengvaxia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym
czterowalentna szczepionka przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Po rekonstytucji jedna dawka (0,5 ml) zawiera 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀ każdego serotypu chimerycznego wirusa żółtej gorączki i gorączki denga (1, 2, 3 i 4) (żywy, atenuowany).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Proszek: aminokwasy niezbędne, w tym fenyloalanina, aminokwasy nie niezbędne, argininy chlorowodorek, sacharoza, trehaloza dwuwodna, sorbitol, trometamol, mocznik, kwas solny, wodorotlenek sodu.

Rozpuszczalnik: sodu chlorek (0,9 %), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek (5 dawek) w fiolce + 2,5 ml rozpuszczalnika w fiolce.
Opakowanie po 5.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne po rekonstytucji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku oraz instrukcją dotyczącą rekonstytucji.

Należy dokonać rekonstytucji szczepionki Dengvaxia z użyciem dołączonego rozpuszczalnika.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać. Chronić przed światłem.

Po rekonstytucji zużyć w ciągu 6 godzin, jeśli przechowywano w temperaturze (2°C – 8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**
Dengvaxia – proszek (5 dawek) w fiolce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Dengvaxia, proszek do wstrzykiwań
czterowalentna szczepionka przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 dawek
5D

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**
Dengvaxia - rozpuszczalnik w fiolce (2,5 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Rozpuszczalnik do rekonstytucji szczepionki Dengvaxia
NaCl (0,9%)

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 dawek - 2,5 ml
5D

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Dengvaxia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

czterowalentna szczepionka przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki u osoby dorosłej lub dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Szczepionkę tę przepisano ściśle określonej osobie dorosłej lub ściśle określonemu dziecku. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Dotyczy to również potencjalnych działań niepożądanych, które nie zostały wymienione w niniejszej ulotce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest szczepionka Dengvaxia i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Dengvaxia
3. Jak stosować szczepionkę Dengvaxia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Dengvaxia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Dengvaxia i w jakim celu się ją stosuje

Dengvaxia jest szczepionką. Stosuje się ją w celu ochrony osoby dorosłej lub dziecka przed gorączką denga wywoływaną przez wirusa gorączki denga serotypów 1, 2, 3 i 4. Szczepionka zawiera wersje tych 4 odmian wirusa, które zostały osłabione, i nie mogą wywołać zachorowania.

Szczepionkę Dengvaxia podaje się dorosłym, młodzieży i dzieciom (w wieku od 6 do 45 lat) z wcześniejszym zakażeniem wirusem gorączki denga potwierdzonym testem (patrz też punkt 2. i 3.).

Szczepionkę Dengvaxia należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Jak działa szczepionka

Szczepionka Dengvaxia pobudza naturalne mechanizmy obronne (układ immunologiczny) organizmu do produkcji przeciwciał, które pomogą w obronie przed wirusami wywołującymi dengę, jeśli organizm zostanie narażony na kontakt z nimi w przyszłości.

Co to jest gorączka denga?

Gorączka denga to zakażenie wirusowe, które szerzy się poprzez ukąszenia zakażonego komara z rodzaju *Aedes*. Wirus może się przenosić z zakażonej osoby na innych ludzi poprzez ukąszenia komara przez około 4 – 5 dni (maksymalnie 12 dni) po pojawieniu się pierwszych objawów. Gorączką denga nie można się zarazić poprzez bezpośredni kontakt z zakażoną osobą.

Objawy zachorowania na gorączkę denga obejmują gorączkę, ból głowy, ból za oczami, ból mięśni i stawów, nudności (mdłości), wymioty, powiększenie węzłów chłonnych lub wysypkę skórą. Objawy utrzymują się zazwyczaj przez okres od 2 do 7 dni. Możliwe jest zachorowanie na gorączkę denga bez wystąpienia żadnych objawów (nazywa się to chorobą „bezobjawową”).

Niekiedy gorączka denga może być na tyle ciężka, że jest konieczny pobyt w szpitalu, a w rzadkich przypadkach może prowadzić do zgonu. Ciężka postać gorączki denga może powodować wysoką gorączkę i dowolne z następujących objawów: nasilony ból brzucha, uporczywe wymioty, przyspieszenie oddychania, nasilone krwawienia, krwawienia z żołądka, krwawienia z dziąseł, uczucie zmęczenia, uczucie niepokoju, śpiączka, napady drgawkowe i niewydolność narządów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Dengvaxia

Aby upewnić się, że szczepionka Dengvaxia jest odpowiednia dla osoby dorosłej lub dziecka, ważne jest aby powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli którykolwiek z poniższych punktów odnosi się do danej osoby lub dziecka. Jeśli cokolwiek jest niezrozumiałe, należy poprosić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wyjaśnienie.

Kiedy nie stosować szczepionki Dengvaxia

- jeśli dana osoba dorosła lub dziecko ma uczulenie na substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki Dengvaxia (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u danej osoby dorosłej lub dziecka wystąpiła w przeszłości reakcja alergiczna po zastosowaniu szczepionki Dengvaxia. Objawy reakcji alergicznej mogą obejmować swędzącą wysypkę, duszność i obrzęk twarzy i języka.
- jeśli dana osoba dorosła lub dziecko ma słaby układ immunologiczny (osłabione naturalne mechanizmy obronne organizmu). Może to wynikać z wady genetycznej lub zakażenia wirusem HIV.
- jeśli dana osoba dorosła lub dziecko przyjmuje lek wpływający na układ immunologiczny (np. kortykosteroidy w wysokich dawkach lub chemioterapia). Lekarz nie zastosuje szczepionki Dengvaxia przed upływem 4 tygodni od zaprzestania leczenia.
- u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Szczepienie osoby, która wcześniej nie przeszła zakażenia wirusem gorączki denga, może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia cięższego zachorowania na dengę. Może to prowadzić do hospitalizacji, jeśli dojdzie później do ukąszenia przez komara zakażonego wirusem gorączki denga. Przed podaniem szczepionki Dengvaxia lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka sprawdzi, czy osoba dorosła lub dziecko kiedykolwiek w przeszłości była zakażona wirusem gorączki denga i ewentualnie zaleci wykonanie badania.

Przed podaniem szczepionki Dengvaxia należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce jeśli dana osoba (dorosły lub dziecko):

- ma gorączkę – od niskiej do wysokiej – lub ostrą chorobę. Szczepionka Dengvaxia zostanie podana dopiero po wyzdrowieniu.
- miała kiedykolwiek problemy zdrowotne po otrzymaniu szczepionki. Lekarz starannie rozważy ryzyka i korzyści związane ze szczepieniem.
- kiedykolwiek zemdląca po wstrzyknięciu. Omdlenie, a czasami upadek, może wystąpić (zwłaszcza u młodzieży) po, lub nawet przed jakimkolwiek wkłuciem igły.
- miała jakąkolwiek reakcję alergiczną na lateks. Nasadka ampułko-strzykawki zawiera pochodną gumy lateksowej, która może powodować reakcję alergiczną.

Osoby podróżujące

Szczepienie nie jest zalecane u osób, które nigdy nie mieszkały na obszarach, w których występują regularnie zakażenia tym wirusem ani w razie planowania jedynie sporadycznych podróży do obszaru, w którym regularnie występują zakażenia wirusem gorączki denga.

Ważne informacje na temat zapewnianej ochrony

Tak jak w przypadku każdej szczepionki, Dengvaxia może nie zapewnić pełnej ochrony wszystkim zaszczepionym osobom. Konieczne jest dalsze stosowanie środków chroniących przed ukąszeniami komarów, nawet po szczepieniu.

Po szczepieniu należy skonsultować się z lekarzem w przypadku podejrzenia u zaszczepionej osoby dorosłej lub zaszczepionego dziecka zakażenia wirusem gorączki denga i pojawienia się dowolnego z następujących objawów: wysoka gorączka, nasilony ból brzucha, uporczywe wymioty, przyspieszone oddychanie, krwawienie z dziąseł, uczucie zmęczenia, uczucie niepokoju i obecność krwi w wymiocinach.

Dodatkowe środki ostrożności

Należy stosować środki ostrożności zapobiegające ukąszeniom komarów. Obejmuje to stosowanie środków odstraszających owady, noszenie ubrań ochronnych i stosowanie moskitier.

Młodsze dzieci

Szczepionki nie wolno podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania szczepionki Dengvaxia u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie zostały ustalone.

Dengvaxia a inne leki i szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach lub szczepionkach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach lub szczepionkach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- leki wpływające na naturalne mechanizmy obronne organizmu (układ immunologiczny), takie jak kortykosteroidy w wysokich dawkach lub chemioterapia. W takim wypadku lekarz nie zastosuje szczepionki Dengvaxia przed upływem 4 tygodni od zaprzestania leczenia przez pacjenta. Jest tak dlatego, że szczepionka Dengvaxia może wtedy nie działać dobrze.
- leki zwane „immunoglobulinami” lub produkty krwiopochodne zawierające immunoglobuliny, np. krew lub osocze. W takim wypadku lekarz nie zastosuje szczepionki Dengvaxia przed upływem 6 tygodni, a najlepiej 3 miesięcy, od zaprzestania leczenia przez pacjenta. Jest tak dlatego, że szczepionka Dengvaxia może wtedy nie działać dobrze.

Szczepionka Dengvaxia może być podana jednocześnie ze szczepionkami przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi lub rekombinowanymi szczepionkami przeciw brodawczakowi ludzkiemu. Wstrzyknięcia więcej niż jednej szczepionki w tym samym czasie powinny być wykonane w różne miejsca.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować szczepionki Dengvaxia w okresie ciąży i karmienia piersią. Jeżeli kobieta lub dziewczynka:

- jest w wieku rozrodczym, musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby nie dopuścić do zajścia w ciążę, przez co najmniej miesiąc po każdej dawce szczepionki Dengvaxia.
- jeśli kobieta lub dziewczynka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, konieczne jest zasięgnięcie porady lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem szczepionki Dengvaxia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Dengvaxia wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Dengvaxia zawiera fenyloalaninę, sól i sorbitol

Szczepionka Dengvaxia zawiera 41 mikrogramów fenyloalaniny, w każdej dawce 0,5 ml. Fenyloalanina może być szkodliwa dla osób z fenyloketonurią (PKU), rzadkim zaburzeniem genetycznym, w którym następuje nagromadzenie fenyloalaniny, ponieważ organizm nie może jej prawidłowo usunąć.

Szczepionka Dengvaxia zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,5 ml, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

Szczepionka Dengvaxia zawiera 9,38 miligrama sorbitolu, w każdej dawce 0,5 ml.

3. Jak stosować szczepionkę Dengvaxia

Należy potwierdzić wcześniejsze zakażenie wirusem gorączki denga testem udokumentowanym w historii choroby pacjenta lub wykonanym przed szczepieniem.

Szczepionka Dengvaxia jest podawana przez lekarza lub pielęgniarkę jako wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w ramię. Nie wolno jej wstrzykiwać do naczynia krwionośnego.

Osoba dorosła lub dziecko otrzyma 3 wstrzyknięcia po 0,5 ml – jedno wstrzyknięcie co 6 miesięcy.

- Pierwsze wstrzyknięcie zostanie podane w wybranym lub zaplanowanym dniu.
- Drugie wstrzyknięcie zostanie wykonane 6 miesięcy po pierwszym wstrzyknięciu.
- Trzecie wstrzyknięcie zostanie wykonane 6 miesięcy po drugim wstrzyknięciu.

Szczepionkę Dengvaxia należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Instrukcje przygotowania szczepionki, przeznaczone dla fachowego personelu medycznego, znajdują się na końcu ulotki.

Pominięcie wstrzyknięcia szczepionki Dengvaxia

- W przypadku pominięcia zaplanowanego wstrzyknięcia u osoby dorosłej lub dziecka, o terminie podania pominiętego wstrzyknięcia zadecyduje lekarz. Ważne jest przestrzeganie zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki dotyczących kolejnego wstrzyknięcia.
- Jeśli pacjent zapomni lub nie może zgłosić się na szczepienie w wyznaczonym terminie należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, szczepionka Dengvaxia może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaktyczne)

Jeśli którykolwiek z tych objawów wystąpi po opuszczeniu miejsca, w którym wykonywano wstrzyknięcie, **należy natychmiast skonsultować się z lekarzem:**

- trudności w oddychaniu
- sinienie języka lub warg
- wysypka
- obrzęk twarzy lub gardła
- niskie ciśnienie krwi, powodujące zawroty głowy lub omdlenie
- nagłe i poważne uczucie bycia chorym lub uczucie niepokoju ze spadkiem ciśnienia krwi powodującym zawroty głowy i utratę przytomności, szybkie bicie serca połączone z trudnościami

w oddychaniu.

Powyższe objawy (reakcje anafilaktyczne) występują na ogół bardzo szybko po wstrzyknięciu, w czasie gdy osoba jest nadal w klinice lub przychodni. Mogą również wystąpić bardzo rzadko po podaniu jakiegokolwiek szczepionki (mogą dotyczyć do 1 na 10 000 osób).

Inne ciężkie reakcje

U niektórych osób, które nie były zakażone wirusem gorączki denga przed szczepieniem, może istnieć zwiększone ryzyko cięższego zachorowania na gorączkę denga, wymagające hospitalizacji, jeśli później zostaną ukąszone przez zakażonego wirusem gorączki denga komara. To większe ryzyko może rozpoczynać się najczęściej w trzecim roku po pierwszym wstrzyknięciu szczepionki.

Inne działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane występowały w trakcie badań z udziałem dzieci, młodzieży i dorosłych. Większość działań niepożądanych występowało w ciągu 3 dni od podania szczepionki Dengvaxia.

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy
- ból mięśni
- uczucie ogólnego rozbicia (złe samopoczucie)
- osłabienie
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia: ból i zaczerwienienie (rumień)
- gorączka

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia: zasinienie (krwihak), obrzęk i swędzenie (świąd)

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- infekcje nosa lub gardła (górnych dróg oddechowych)
- ból lub opuchnięcie w obrębie nosa lub gardła (zapalenie jamy nosowo-gardłowej)
- zawroty głowy
- ból gardła (w obrębie jamy ustnej i gardła)
- kaszel
- nudności (mdłości)
- wymioty
- wysypka skórna
- ból szyi
- dreszcze
- stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia
- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 10 000 osób)

- reakcje alergiczne

Dodatkowe działania niepożądane u dorosłych:

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- powiększenie węzłów chłonnych
- suchość w ustach
- ból stawów
- ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia
- zmęczenie

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży (w wieku od 9 do 17 lat włącznie):

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 osób)

- katar
- swędząca wysypka (pokrzywka)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę Dengvaxia

Szczepionkę Dengvaxia należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki Dengvaxia po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Szczepionkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po zmieszaniu (rekonstytucji) z dołączonym rozpuszczalnikiem, szczepionkę należy zużyć natychmiast.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Dengvaxia

- Po rekonstytucji, jedna dawka (0,5 ml) zawiera 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀* każdego serotypu chimerycznego wirusa żółtej gorączki i gorączki denga** (1, 2, 3 i 4) (żywy, atenuowany).
* CCID₅₀: dawka zakażająca 50% komórek w hodowli.
** wytworzony w komórkach Vero metodą rekombinacji DNA. Produkt zawiera organizmy genetycznie zmodyfikowane (GMO).
- Pozostałe składniki to: aminokwasy niezbędne, w tym fenyloalanina, aminokwasy nieniezbędne, argininy chlorowodorek, sacharoza, trehaloza dwuwodna, sorbitol (E420), trometamol, mocznik, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań i kwas solny oraz wodorotlenek sodu do ustalenia pH.

Jak wygląda szczepionka Dengvaxia i co zawiera opakowanie

Dengvaxia to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Dengvaxia jest dostępna w postaci proszku w jednodawkowej fiolce i rozpuszczalnika w jednodawkowej ampułkostrzykawce (0,5 ml) z 2 osobnymi igłami lub bez igły. Proszek i rozpuszczalnik należy ze sobą zmieszać przed zastosowaniem szczepionki.

Szczepionka Dengvaxia jest dostępna w opakowaniach po 1 i 10. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie,

Proszek jest białym, jednorodnym liofilizowanym proszkiem, który może tworzyć skupienia u podstawy fiolki (może występować w postaci zbrylonej masy w kształcie pierścienia).

Rozpuszczalnik (0,4% roztwór chlorku sodu) jest klarownym i bezbarwnym roztworem.

Po rekonstytucji z użyciem dołączonego rozpuszczalnika, Dengvaxia jest przejrzystą, bezbarwną cieczą, w którym mogą występować cząstki – od białych do przejrzystych.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca:

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

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o. o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tél: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Data ostatniej aktualizacji ulotki: [{MM/RRRR}].

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

- Jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinno być łatwo dostępne odpowiednie leczenie i powinien być zapewniony nadzór w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki Dengvaxia.
- Nie mieszać szczepionki Dengvaxia z innymi produktami leczniczymi w tej samej strzykawce.
- Szczepionki Dengvaxia nie wolno w żadnym przypadku wstrzykiwać donaczyniowo.
- Szczepienie należy wykonać jako wstrzyknięcie podskórne (sc.), najlepiej w ramię, w okolicy mięśnia naramiennego.
- Omdlenie (zaskóbnienie) może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.

Rekonstrukcja i sposób stosowania szczepionki w opakowaniu jednodawkowym

Konieczna jest rekonstrukcja szczepionki Dengvaxia przed podaniem.

Rekonstrukcja szczepionki Dengvaxia polega na przeniesieniu całego rozpuszczalnika (0,4% roztworu chlorku sodu) zawartego w oznakowanej kolorem niebieskim ampułko-strzykawce do fiolki zawierającej liofilizowany proszek z żółtawozielonym wieczkiem typu flip-off.

1. W celu przeniesienia rozpuszczalnika dołączyć jałową igłę do ampułko-strzykawki. Osobna igła musi być mocno przymocowana do strzykawki poprzez obrócenie jej o ćwierć obrotu.
2. Przenieść całą zawartość ampułko-strzykawki do fiolki zawierającej proszek.
3. Delikatnie zamieszać, aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku.

Zawiesinę należy sprawdzić wzrokowo przed podaniem. Po rekonstrukcji, szczepionka Dengvaxia jest przejrzystą, bezbarwną cieczą, w której mogą występować cząstki – od białych do przejrzystych (o endogennym charakterze).

Po całkowitym rozpuszczeniu należy pobrać do tej samej strzykawki dawkę 0,5 ml przygotowanej zawiesiny. W celu wykonania wstrzyknięcia należy dołączyć do strzykawki nową jałową igłę.

Należy unikać kontaktu ze środkami dezynfekującymi, ponieważ mogą one inaktywować wirusy szczepionkowe.

Po rekonstrukcji przy użyciu dołączonego rozpuszczalnika, szczepionkę Dengvaxia należy zużyć natychmiast.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Dengvaxia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w opakowaniach wielodawkowych

czterowalentna szczepionka przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki u osoby dorosłej lub dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Szczepionkę tę przepisano ściśle określonej osobie dorosłej lub ściśle określonemu dziecku. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Dotyczy to również potencjalnych działań niepożądanych, które nie zostały wymienione w niniejszej ulotce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest szczepionka Dengvaxia i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Dengvaxia
3. Jak stosować szczepionkę Dengvaxia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Dengvaxia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Dengvaxia i w jakim celu się ją stosuje

Dengvaxia jest szczepionką. Stosuje się ją w celu ochrony osoby dorosłej lub dziecka przed gorączką denga wywoływaną przez wirusa gorączki denga serotypów 1, 2, 3 i 4. Szczepionka zawiera wersje tych 4 odmian wirusa, które zostały osłabione, i nie mogą wywołać zachorowania.

Szczepionkę Dengvaxia podaje się dorosłym, młodzieży i dzieciom (w wieku od 6 do 45 lat) z wcześniejszym zakażeniem wirusem gorączki denga potwierdzonym testem (patrz też punkt 2. i 3.).

Szczepionkę Dengvaxia należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Jak działa szczepionka

Szczepionka Dengvaxia pobudza naturalne mechanizmy obronne (układ immunologiczny) organizmu do produkcji przeciwciał, które pomogą w obronie przed wirusami wywołującymi dengę, jeśli organizm zostanie narażony na kontakt z nimi w przyszłości.

Co to jest gorączka denga?

Gorączka denga to zakażenie wirusowe, które szerzy się poprzez ukąszenia zakażonego komara z rodzaju *Aedes*. Wirus może się przenosić z zakażonej osoby na innych ludzi poprzez ukąszenia komara przez około 4 – 5 dni (maksymalnie 12 dni) po pojawieniu się pierwszych objawów. Gorączką denga nie można się zarazić poprzez bezpośredni kontakt z zakażoną osobą.

Objawy zachorowania na gorączkę denga obejmują gorączkę, ból głowy, ból za oczami, ból mięśni i stawów, nudności (mdłości), wymioty, powiększenie węzłów chłonnych lub wysypkę skórą. Objawy utrzymują się zazwyczaj przez okres od 2 do 7 dni. Możliwe jest zachorowanie na dengę bez wystąpienia żadnych objawów (nazywa się to chorobą „bezobjawową”).

Niekiedy gorączka denga może być na tyle ciężka, że jest konieczny pobyt w szpitalu, a w rzadkich przypadkach może prowadzić do zgonu. Ciężka postać gorączki denga może powodować wysoką gorączkę i dowolne z następujących objawów: nasilony ból brzucha, uporczywe wymioty, przyspieszenie oddychania, nasilone krwawienia, krwawienia z żołądka, krwawienia z dziąseł, uczucie zmęczenia, uczucie niepokoju, śpiączka, napady drgawkowe i niewydolność narządów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Dengvaxia

Aby upewnić się, że szczepionka Dengvaxia jest odpowiednia dla osoby dorosłej lub dziecka, ważne jest aby powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli którykolwiek z poniższych punktów odnosi się do danej osoby lub dziecka. Jeśli cokolwiek jest niezrozumiałe, należy poprosić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wyjaśnienie.

Kiedy nie stosować szczepionki Dengvaxia

- jeśli dana osoba dorosła lub dziecko ma uczulenie na substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki Dengvaxia (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u danej osoby dorosłej lub dziecka wystąpiła w przeszłości reakcja alergiczna po zastosowaniu szczepionki Dengvaxia. Objawy reakcji alergicznej mogą obejmować swędzącą wysypkę, duszność i obrzęk twarzy i języka.
- jeśli dana osoba dorosła lub dziecko ma słaby układ immunologiczny (osłabione naturalne mechanizmy obronne organizmu). Może to wynikać z wady genetycznej lub zakażenia wirusem HIV.
- jeśli dana osoba dorosła lub dziecko przyjmuje lek wpływający na układ immunologiczny (np. kortykosteroidy w wysokich dawkach lub chemioterapia). Lekarz nie zastosuje szczepionki Dengvaxia przed upływem 4 tygodni od zaprzestania leczenia.
- u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Szczepienie osoby, która wcześniej nie przeszła zakażenia wirusem gorączki denga, może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia cięższego zachorowania na dengę. Może to prowadzić do hospitalizacji, jeśli dojdzie później do ukąszenia przez komara zakażonego wirusem gorączki denga. Przed podaniem szczepionki Dengvaxia lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka sprawdzi, czy osoba dorosła lub dziecko kiedykolwiek w przeszłości była zakażona wirusem gorączki denga i ewentualnie zaleci wykonanie badania.

Przed podaniem szczepionki Dengvaxia należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce jeśli dana osoba (dorosły lub dziecko):

- ma gorączkę – od niskiej do wysokiej – lub ostrą chorobę. Szczepionka Dengvaxia zostanie podana dopiero po wyzdrowieniu.
- miała kiedykolwiek problemy zdrowotne po otrzymaniu szczepionki. Lekarz starannie rozważy ryzyka i korzyści związane ze szczepieniem.
- kiedykolwiek zemdląca po wstrzyknięciu. Omdlenie, a czasami upadek, może wystąpić (zwłaszcza u młodzieży) po, lub nawet przed jakimkolwiek wkłuciem igły.

Osoby podróżujące

Szczepienie nie jest zalecane u osób, które nigdy nie mieszkały na obszarach, w których występują regularnie zakażenia tym wirusem ani w razie planowania podróży jedynie sporadycznych do obszaru, w którym regularnie występują zakażenia wirusem gorączki denga.

Ważne informacje na temat zapewnianej ochrony

Tak jak w przypadku każdej szczepionki, Dengvaxia może nie zapewnić pełnej ochrony wszystkim zaszczepionym osobom. Konieczne jest dalsze stosowanie środków chroniących przed ukąszeniami komarów, nawet po szczepieniu.

Po szczepieniu należy skonsultować się z lekarzem w przypadku podejrzenia u zaszczepionej osoby dorosłej lub zaszczepionego dziecka zakażenia wirusem gorączki denga i pojawienia się dowolnego z następujących objawów: wysoka gorączka, nasilony ból brzucha, uporczywe wymioty, przyspieszone oddychanie, krwawienie z dziąseł, uczucie zmęczenia, uczucie niepokoju i obecność krwi w wymiocinach.

Dodatkowe środki ostrożności

Należy stosować środki ostrożności zapobiegające ukąszeniom komarów. Obejmuje to stosowanie środków odstraszających owady, noszenie ubrań ochronnych i stosowanie moskitier.

Młodsze dzieci

Szczepionki nie wolno podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania szczepionki Dengvaxia u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie zostały ustalone.

Dengvaxia a inne leki i szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach lub szczepionkach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach lub szczepionkach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- leki wpływające na naturalne mechanizmy obronne organizmu (układ immunologiczny), takie jak kortykosteroidy w wysokich dawkach lub chemioterapia. W takim wypadku lekarz nie zastosuje szczepionki Dengvaxia przed upływem 4 tygodni od zaprzestania leczenia przez pacjenta. Jest tak dlatego, że szczepionka Dengvaxia może wtedy nie działać dobrze.
- leki zwane „immunoglobulinami” lub produkty krwiopochodne zawierające immunoglobuliny, np. krew lub osocze. W takim wypadku lekarz nie zastosuje szczepionki Dengvaxia przed upływem 6 tygodni, a najlepiej 3 miesięcy, od zaprzestania leczenia przez pacjenta. Jest tak dlatego, że szczepionka Dengvaxia może wtedy nie działać dobrze.

Szczepionka Dengvaxia może być podana jednocześnie ze szczepionkami przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi lub rekombinowanymi szczepionkami przeciw brodawczakowi ludzkiemu. Wstrzyknięcia więcej niż jednej szczepionki w tym samym czasie powinny być wykonane w różne miejsca.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować szczepionki Dengvaxia w okresie ciąży i karmienia piersią. Jeżeli kobieta lub dziewczynka:

- jest w wieku rozrodczym, musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby nie dopuścić do zajścia w ciążę, przez co najmniej miesiąc po każdej dawce szczepionki Dengvaxia.
- jeśli kobieta lub dziewczynka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, konieczne jest zasięgnięcie porady lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem szczepionki Dengvaxia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Dengvaxia wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Dengvaxia zawiera fenyloalaninę, sól i sorbitol

Dengvaxia zawiera 8 mikrogramów fenyloalaniny, w każdej dawce 0,5 ml. Fenyloalanina może być szkodliwa dla osób z fenyloketonurią (PKU), rzadkim zaburzeniem genetycznym, w którym następuje nagromadzenie fenyloalaniny, ponieważ organizm nie może jej prawidłowo usunąć.

Dengvaxia zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 0,5 ml, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

Dengvaxia zawiera 1,76 miligrama sorbitolu, w każdej dawce 0,5 ml.

3. Jak stosować szczepionkę Dengvaxia

Należy potwierdzić wcześniejsze zakażenie wirusem gorączki denga testem udokumentowanym w historii choroby pacjenta lub wykonanym przed szczepieniem.

Szczepionka Dengvaxia jest podawana przez lekarza lub pielęgniarkę jako wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w ramię. Nie wolno jej wstrzykiwać do naczynia krwionośnego.

Osoba dorosła lub dziecko otrzyma 3 wstrzyknięcia po 0,5 ml – jedno wstrzyknięcie co 6 miesięcy.

- Pierwsze wstrzyknięcie zostanie podane w wybranym lub zaplanowanym dniu.
- Drugie wstrzyknięcie zostanie wykonane 6 miesięcy po pierwszym wstrzyknięciu.
- Trzecie wstrzyknięcie zostanie wykonane 6 miesięcy po drugim wstrzyknięciu.

Szczepionkę Dengvaxia należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Instrukcje przygotowania szczepionki, przeznaczone dla fachowego personelu medycznego, znajdują się na końcu ulotki.

Pominięcie wstrzyknięcia szczepionki Dengvaxia

- W przypadku pominięcia zaplanowanego wstrzyknięcia u osoby dorosłej lub dziecka, o terminie podania pominiętego wstrzyknięcia zadecyduje lekarz. Ważne jest przestrzeganie zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki dotyczących kolejnego wstrzyknięcia.
- Jeśli pacjent zapomni lub nie może zgłosić się na szczepienie w wyznaczonym terminie należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, szczepionka Dengvaxia może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaktyczne)

Jeśli którykolwiek z tych objawów wystąpi po opuszczeniu miejsca, w którym wykonywano wstrzyknięcie, **należy natychmiast skonsultować się z lekarzem:**

- trudności w oddychaniu
- sinienie języka lub warg
- wysypka
- obrzęk twarzy lub gardła
- niskie ciśnienie krwi, powodujące zawroty głowy lub omdlenie
- nagłe i poważne uczucie bycia chorym lub uczucie niepokoju ze spadkiem ciśnienia krwi powodującym zawroty głowy i utratę przytomności, szybkie bicie serca połączone z trudnościami w oddychaniu.

Powyższe objawy (reakcje anafilaktyczne) występują na ogół bardzo szybko po wstrzyknięciu, w czasie gdy osoba jest nadal w klinice lub przychodni. Mogą również wystąpić bardzo rzadko po podaniu jakiegokolwiek szczepionki (mogą dotyczyć do 1 na 10 000 osób).

Inne ciężkie reakcje

U niektórych osób, które nie były zakażone wirusem gorączki denga przed szczepieniem, może istnieć zwiększone ryzyko cięższego zachorowania na gorączkę denga, wymagające hospitalizacji, jeśli później zostaną ukąszone przez zakażonego wirusem gorączki denga komara. To większe ryzyko może rozpoczynać się najczęściej w trzecim roku po pierwszym wstrzyknięciu szczepionki.

Inne działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane występowały w trakcie badań z udziałem dzieci, młodzieży i dorosłych. Większość działań niepożądanych występowało w ciągu 3 dni od podania szczepionki Dengvaxia.

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy
- ból mięśni
- uczucie ogólnego rozbicia (złe samopoczucie)
- osłabienie
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia: ból i zaczerwienienie (rumień)
- gorączka

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia: zasinienie (krwiak), obrzęk i swędzenie (świąd)

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- infekcje nosa lub gardła (górnych dróg oddechowych)
- ból lub opuchnięcie w obrębie nosa lub gardła (zapalenie jamy nosowo-gardłowej)
- zawroty głowy
- ból gardła (w obrębie jamy ustnej i gardła)
- kaszel
- nudności (mdłości)
- wymioty
- wysypka skórna
- ból szyi
- dreszcze
- stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia
- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 10 000 osób)

- reakcje alergiczne

Dodatkowe działania niepożądane u dorosłych:

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- powiększenie węzłów chłonnych
- suchość w ustach
- ból stawów
- ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia
- zmęczenie

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży (w wieku od 9 do 17 lat włącznie):

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 osób)

- katar
- swędząca wysypka (pokrzywka)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę Dengvaxia

Szczepionkę Dengvaxia należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki Dengvaxia po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Szczepionkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po zmieszaniu (rekonstytucji) z dołączonym rozpuszczalnikiem, szczepionkę należy przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (na przykład w lodówce), chronić przed światłem i zużyć w ciągu 6 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Dengvaxia

- Po rekonstytucji, jedna dawka (0,5 ml) zawiera 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀* każdego serotypu chimerycznego wirusa żółtej gorączki i gorączki denga** (1, 2, 3 i 4) (żywy, atenuowany).
* CCID₅₀: dawka zakażająca 50% komórek w hodowli.
** wytwarzany w komórkach Vero metodą rekombinacji DNA. Produkt zawiera organizmy genetycznie zmodyfikowane (GMO).
- Pozostałe składniki to: aminokwasy niezbędne, w tym fenyloalanina, aminokwasy nieniebędne, argininy chlorowodorek, sacharoza, trehaloza dwuwodna, sorbitol (E420), trometamol, mocznik, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań i kwas solny oraz wodorotlenek sodu do ustalenia pH.

Jak wygląda szczepionka Dengvaxia i co zawiera opakowanie

Dengvaxia to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Dengvaxia jest dostępna w postaci proszku w pięciodawkowej fiolce i rozpuszczalnika w pięciodawkowej fiolce (2,5 ml). Proszek i rozpuszczalnik należy ze sobą zmieszać przed zastosowaniem szczepionki.

Szczepionka Dengvaxia jest dostępna w opakowaniach po 5 (fiolki z proszkiem i fiolki z rozpuszczalnikiem znajdują się w tym samym pudełku).

Proszek jest białym, jednorodnym liofilizowanym proszkiem, który może tworzyć skupienia u podstawy fiolki (może występować w postaci zbrylonej masy w kształcie pierścienia).

Rozpuszczalnik (0,9 % roztwór chlorku sodu) jest przejrzystym bezbarwnym roztworem.

Po rekonstytucji z użyciem dołączonego rozpuszczalnika, Dengvaxia jest przejrzystą, bezbarwną cieczą, w którym mogą występować cząstki – od białych do przejrzystych.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca:

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

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o. o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tél: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Data ostatniej aktualizacji ulotki: [{MM/RRRR}].

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

- Jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinno być łatwo dostępne odpowiednie leczenie i powinien być zapewniony nadzór w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki Dengvaxia.
- Nie mieszać szczepionki Dengvaxia z innymi produktami leczniczymi w tej samej strzykawce.
- Szczepionki Dengvaxia nie wolno w żadnym przypadku wstrzykiwać donaczyniowo.
- Szczepienie należy wykonać jako wstrzyknięcie podskórne (sc.), najlepiej w ramię, w okolicy mięśnia naramiennego.
- Omdlenie (zasmażenie) może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.

Rekonstrukcja i sposób stosowania szczepionki w opakowaniu wielodawkowym

Konieczna jest rekonstrukcja szczepionki Dengvaxia przed podaniem.

Rekonstrukcja szczepionki Dengvaxia polega na przeniesieniu za pomocą jałowej strzykawki i igły całego rozpuszczalnika (0,9 % roztworu chlorku sodu) zawartego w 5-dawkowej fiołce z ciemnoszarym wieczkiem typu flip-off do 5-dawkowej fiołki z jasnobrązowym wieczkiem typu flip-off, zawierającej liofilizowany proszek.

4. W celu przeniesienia rozpuszczalnika zastosować jałową strzykawkę i igłę.
5. Przenieść całą zawartość rozpuszczalnika z fiołki (z ciemnoszarym wieczkiem typu flip-off) do fiołki zawierającej proszek (z jasnobrązowym wieczkiem typu flip-off).
6. Delikatnie zamieszać, aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku.

Zawiesinę należy sprawdzić wzrokowo przed podaniem. Po rekonstrukcji, szczepionka Dengvaxia jest przejrzystą, bezbarwną cieczą, w której mogą występować cząstki – od białych do przejrzystych (o endogennym charakterze).

Po całkowitym rozpuszczeniu należy pobrać do jałowej strzykawki dawkę 0,5 ml przygotowanej zawiesiny. Do pobrania każdej z 5 dawek należy użyć nowej, jałowej strzykawki i igły. Zaleca się stosowanie igieł o rozmiarze 23 G lub 25 G.

Przed każdym wstrzyknięciem należy ponownie delikatnie zamieszać przygotowaną zawiesinę.

Należy unikać kontaktu ze środkami dezynfekującymi, ponieważ mogą one inaktywować wirusy szczepionkowe.

Po rekonstrukcji przy użyciu dołączonego rozpuszczalnika, szczepionkę Dengvaxia należy zużyć w ciągu 6 godzin.

Częściowo zużyte fiołki wielodawkowe należy przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (na przykład w lodówce) i chronić przed światłem.

Wszystkie niewykorzystane dawki szczepionki należy wyrzucić zaraz po zakończeniu serii szczepień lub w ciągu 6 godzin po rekonstrukcji, w zależności od tego co nastąpi wcześniej.

Częściowo zużyte fiołki wielodawkowe należy natychmiast wyrzucić jeśli:

- Nie zachowano sterylnych warunków w trakcie pobierania dawki.

- Nie zastosowano nowej, sterylnej strzykawki i igły w celu przygotowania roztworu lub pobierania każdej poprzedniej dawki.
- Istnieje podejrzenie, że częściowo wykorzystana fiolka została zanieczyszczona.
- Widoczne są zanieczyszczenia, o czym może świadczyć zmiana wyglądu roztworu.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.