

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dengvaxia prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslabiljeno)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po rekonstituciji en odmerek (0,5 ml) vsebuje:

Himerni virus rumene mrzlice denga – serotip 1 (živ, oslabiljen)*.....4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/odmerek**
Himerni virus rumene mrzlice denga – serotip 2 (živ, oslabiljen)*.....4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/odmerek**
Himerni virus rumene mrzlice denga – serotip 3 (živ, oslabiljen)*.....4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/odmerek**
Himerni virus rumene mrzlice denga – serotip 4 (živ, oslabiljen)*:.....4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/odmerek**

*Pridobljen v celicah Vero s tehnologijo rekombinantne DNA. To cepivo vsebuje genetsko spremenjene organizme.

**CCID₅₀: 50 % infekcijski odmerek v celični kulturi (CCID – Cell Culture Infectious Dose).

Pomožne snovi z znanim učinkom

En odmerek (0,5 ml) vsebuje 41 mikrogramov fenilalanina in 9,38 miligramov sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

Bel, homogen, liofiliziran prašek z možnim sprimkom na spodnji strani (lahko v obliki obročaste pogače).

Vehikel je bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Dengvaxia je indicirano za preprečevanje vročice denga, ki jo povzroča virus denge serotipov 1, 2, 3 in 4, pri osebah od 6. do 45. leta starosti s predhodno okužbo z virusom denge potrjeno s testom (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Cepivo Dengvaxia je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Otroci in odrasli v starosti od 6 do 45 let

Shema cepljenja obsega 3 injekcije enega rekonstituiranega odmerka (0,5 ml), uporabljene v 6-mesečnih presledkih.

Obnovitveni odmerek

Dodana vrednost obnovitvenega odmerka/obnovitvenih odmerkov in ustrezní čas zanj(e) nista ugotovljena. Podatki, ki so trenutno na voljo, so navedeni v poglavju 5.1.

Pediatrična populacija v starosti, mlajši od 6 let

Varnost in učinkovitost cepiva Dengvaxia pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili dokazani. Cepiva Dengvaxia se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Način uporabe

Imunizacijo je treba opraviti s subkutanim injiciranjem, po možnosti v nadlaket v predelu deltoidne mišice.

Ne injicirajte intravaskularno.

Za navodila o rekonstituciji cepiva Dengvaxia pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali preobčutljivost po predhodni uporabi cepiva Dengvaxia ali kakšnega drugega cepiva z enakimi sestavinami.

Osebe s prirojeno ali pridobljeno celično imunsko pomanjkljivostjo, vključno z uporabo imunosupresivnih zdravil, npr. kemoterapije ali velikih odmerkov sistemskih kortikosteroidov (npr. 20 mg ali 2 mg/kg prednizona 2 tedna ali več) v 4 tednih pred cepljenjem.

Osebe s simptomatsko okužbo s HIV ali z asimptomatsko okužbo s HIV, ki jo spremljajo dokazi prizadetega imunskega delovanja.

Nosečnice (glejte poglavje 4.6).

Doječe ženske (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Vedno morata biti na voljo ustrezna medicinska oskrba in nadzor za primer, da se po dajanju cepiva pojavi anafilaktična reakcija.

Lateks

Pokrovček konice na napolnjenih injekcijskih brizgah vsebuje derivat naravne lateksne gume in lahko osebam, občutljivim za lateks, povzroči alergijske reakcije.

Sočasne bolezni

Uporabo cepiva Dengvaxia je treba odložiti pri osebah z zmerno do hudo febrilno ali akutno boleznijo.

Sinkopa

Sinkopa se lahko pojavi po vsakem cepljenju ali celo pred njim kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. Vpeljani morajo biti postopki za preprečitev poškodb zaradi padcev in za obvladovanje reakcij s sinkopo.

Presejanje za predhodno okužbo z dengo pred cepljenjem

Osebe, ki predhodno niso bile okužene z virusom denge, se ne sme cepiti ker imajo večje tveganje za sprejem v bolnišnico zaradi denge in za klinično hudo obliko denge, kar so opažali med dolgotrajnim spremljanjem v ključnih kliničnih študijah pri predhodno neokuženih cepljenih osebah (glejte poglavje 4.8).

Če predhodna okužba z virusom denge ni dokumentirana, se jo mora pred cepljenjem potrditi s testiranjem. Da cepljenja ne bi izvajali na podlagi lažno pozitivnih izvidov, je treba uporabljati le metode testiranja, ki so glede specifičnosti in navzkrižne reaktivnosti ustrezne ob upoštevanju lokalne epidemiologije bolezni in skladne z uradnimi priporočili.

Na neendemičnih območjih ali v okoljih z nizkim prenosom mora biti uporaba cepiva omejena na osebe, pri katerih obstaja velika verjetnost za izpostavljenost dengi v prihodnje.

Manjši kot je delež resnično seropozitivnih oseb, večje je tveganje za lažne seropozitivne izvide katerega koli testa za ugotavljanje serološkega stanja glede denge. Zato morata biti testiranje pred cepljenjem in cepljenje omejena na osebe, pri katerih obstaja velika verjetnost za okužbo z dengo v preteklosti (npr. osebe, ki so živele ali so pogosto bivale na endemičnih območjih). Cilj tega je čim bolj zmanjšati tveganje za lažno pozitiven rezultat testa.

Posebne populacije

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo vsaj še en mesec po vsakem odmerku (glejte poglavje 4.6).

Popotniki

Ni kliničnih podatkov, ki bi podpirali cepljenje posameznikov, ki živijo na neendemičnih območjih z majhno verjetnostjo pretekle okužbe z dengo in ki le občasno potujejo na endemska območja, zato cepljenje teh posameznikov ni priporočljivo.

Zaščita

Zaščitni imunski odziv po uporabi cepiva Dengvaxia ni nujno dosežen pri vseh cepljenih osebah. Tudi po cepljenju so še naprej priporočljivi osebni zaščitni ukrepi proti pikom komarjev.

Cepivo Dengvaxia vsebuje fenilalanin in natrij

Cepivo Dengvaxia vsebuje 41 mikrogramov fenilalanina v enem 0,5-ml odmerku. Fenilalanin lahko škoduje osebam s fenilketonurijo. Fenilketonurija je redka genetska motnja, pri kateri se fenilalanin kopiči, ker ga telo ne more pravilno odstranjevati.

Cepivo Dengvaxia vsebuje manj kot 1mmol natrija (23 mg) na 0,5 ml odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje cepiva in zdravil

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje z imunoglobulini ali izdelke iz krvi z imunoglobulini (npr. kri ali plazmo), je priporočljivo z uporabo cepiva Dengvaxia počakati minimalno 6 tednov oziroma bolj

priporočljivo 3 mesece po koncu takšnega zdravljenja, da bi preprečili nevtralizacijo oslavljenih virusov v cepivu.

Cepiva Dengvaxia se ne sme dajati osebam, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, na primer kemoterapijo ali velike odmerke kortikosteroidov v 4 tednih pred cepljenjem (glejte poglavje 4.3).

Medsebojno delovanje cepiv

Cepivo Dengvaxia so ocenili v eni klinični študiji sočasne uporabe s cepivom Tdap (toksoid tetanusa, reducirani toksoid davice in brezcelično cepivo proti oslovskemu kašlju, adsorbirano) (izhodiščno 629 preiskovancev seropozitivnih za dengo, starih od 9 do 60 let). Meritve, opravljene 28 dni po pozitivnem odmerku cepiva Tdap pri preiskovancih, seropozitivnih za dengo, so pokazale neinferiornost humoralnega imunskega odziva na vse antigene Tdap, doseženega s sočasno uporabo pozitivnega odmerka Tdap hkrati s prvim odmerkom cepiva Dengvaxia v primerjavi z njuno zaporedno uporabo. Pri preiskovancih, seropozitivnih za dengo, je prvi odmerek cepiva Dengvaxia dosegel podoben imunski odziv (glede na geometrično sredino titrov [GMT – geometric mean titres] in deleže seropozitivnosti) proti vsem 4 serotipom denge tako v skupini, ki je odmerka prejela sočasno, kot v skupini, ki ju je prejela zaporedno.

Cepivo Dengvaxia so ovrednotili v dveh kliničnih študijah z dvovalentnim in s štirivalentnim cepivom proti HPV (rekombinantno cepivo proti humanim papilomavirusom) (v prvi 305 preiskovancev, izhodiščno seropozitivnih za dengo, starih od 9 do 14 let, v drugi 197 preiskovancev, izhodiščno seropozitivnih za dengo, starih od 9 do 13 let). Neinferiornosti humoralnega imunskega odziva na dvovalentno in štirivalentno cepivo proti HPV/cepivo Dengvaxia 28 dni po zadnji injekciji niso mogli oceniti, ker je bilo število ocenljivih preiskovancev premajhno. Analize imunogenosti v skupini s sočasno uporabo in v skupini z zaporedno uporabo cepiv so bile le opisne.

Dvovalentno cepivo proti HPV je v sočasni in v zaporedni skupini doseglo podobne GMT in razmerji GMT med skupinama (sočasna/zaporedna uporaba) sta bili za HPV-16 in HPV-18 blizu 1. Razmerja GMT med skupinama (sočasna/zaporedna uporaba) so bila blizu 1 za vse 4 serotipe denge.

S štirivalentnim cepivom proti HPV so bila razmerja GMT med skupinama (sočasna/zaporedna uporaba) blizu 1 za HPV-6 in okrog 0,80 za HPV-11, HPV-16 in HPV-18. Razmerja GMT med skupinama (sočasna/zaporedna uporaba) so bila blizu 1 za serotipa 1 in 4 ter blizu 0,80 za serotipa 2 in 3.

Klinični pomen teh opažanj ni znan.

Nobena od teh študij ni pokazala večjega deleža reaktogenosti ali sprememb varnostnih značilnosti, če sta bili cepivo Tdap in cepivo proti HPV uporabljeni sočasno s cepivom Dengvaxia.

Če je treba cepivo Dengvaxia dati sočasno s kakšnim drugim cepivom za injiciranje, je treba cepivi vedno injicirati na različni mesti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Tako kot velja za vsa živa oslABLJENA cepiva, morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo vsaj še en mesec po vsakem odmerku.

Nosečnost

Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede vpliva za razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Podatki o uporabi cepiva Dengvaxia pri nosečnicah so omejeni. Ti podatki ne zadoščajo za sklep, da cepivo Dengvaxia nima možnih učinkov na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod in poporodni razvoj.

Cepivo Dengvaxia je živo, oslABLJENO cepivo, zato je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede dojenja.

Izkušanj z izločanjem virusa denge v materinem mleku je zelo malo.

Ker je cepivo Dengvaxia živo oslABLJENO cepivo in ker je izkušanj iz obdobja po prihodu cepiva Dengvaxia na trg pri doječih ženskah zelo malo, je le to med obdobjem dojenja kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Specifičnih študij o vplivu na plodnost niso izvedli.

Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov na plodnost samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Dengvaxia ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje opisani neželeni učinki so bili glavobol (51 %), bolečina na mestu injiciranja (49 %), splošno slabo počutje (41 %), mialgija (41 %), astenija (32 %) in zvišana telesna temperatura (14 %).

Neželeni učinki so se pojavili v 3 dneh po cepljenju; izjema je bila zvišana telesna temperatura, ki se je pojavila v 14 dneh po injiciranju. Neželeni učinki so bili kratkotrajni (od 0 do 3 dni).

Sistemiški neželeni učinki so bili po drugi in tretji injekciji cepiva Dengvaxia praviloma manj pogosti kot po prvi injekciji.

Na splošno so pri osebah, seropozitivnih za dengo, opazali enake neželene učinke, a z manjšo pogostnostjo.

Seznam neželenih učinkov

Opisani neželeni učinki so navedeni po naslednjih kategorijah pogostnosti:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Občasni: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Redki: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$

Zelo redki: ($< 1/10\,000$)

Varnostni profil, prikazan v **preglednici 1**, temelji na združeni analizi izbranih kliničnih študij in na uporabi po prihodu zdravila na trg.

Preglednica 1: Neželeni učinki v kliničnih študijah in med spremljanjem po prihodu cepiva na trg

Organski sistem Neželeni učinki, ki so se pojavili	Otroci in mladostniki 6–17 let	Odrasli 18–45 let
	Pogostnost	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		
Okužba zgornjih dihal	občasni	
Nazofaringitis	redki	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
Limfadenopatija	nobenega primera ⁺	občasni
Bolezni imunskega sistema		
Alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi*	zelo redki	
Bolezni živčevja		
Glavobol	zelo pogosti	
Omotica	redki	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
Kašelj	redki	občasni
Orofaringealna bolečina	redki	občasni
Rinoreja	redki	nobenega primera ⁺
Bolezni prebavil		
Bruhanje	občasni	
Navzea	redki	občasni
Suha usta	nobenega primera ⁺	občasni
Bolezni kože in podkožja		
Izpuščaj	redki	občasni
Urtikarija	redki	nobenega primera ⁺
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
Mialgija	zelo pogosti	
Bolečine v vratu	redki	občasni
Artralgija	nobenega primera ⁺	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Splošno slabo počutje	zelo pogosti	
Astenija	zelo pogosti	
Zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	pogosti
Mrzlica	redki	občasni
Utrujenost	nobenega primera ⁺	občasni
Bolečina na mestu injiciranja	zelo pogosti	
Eritem na mestu injiciranja	zelo pogosti	pogosti
Oteklina na mestu injiciranja	pogosti	
Pruritus na mestu injiciranja	občasni	pogosti
Induracija na mestu injiciranja	občasni	

Organski sistem Neželeni učinki, ki so se pojavili	Otroci in mladostniki 6–17 let	Odrasli 18–45 let
	Pogostnost	Pogostnost
Krvavitev na mestu injiciranja	občasni	redki
Hematom na mestu injiciranja	občasni	pogosti
Toplina na mestu injiciranja	nobenega primera ⁺	občasni

* Spontano poročani neželeni učinki.

⁺ Učinek v tej populaciji ni zabeležen.

Sprejemi v bolnišnico in/ali klinično huda vročica denga med dolgoročnim spremljanjem

V treh študijah učinkovitosti so v eksplorativni analizi dolgoročnega spremljanja po prvi injekciji pri cepljenih osebah, ki predhodno niso bile okužene z dengo, opazili večje tveganje za sprejem v bolnišnico zaradi denga, vključno s klinično hudo obliko denga (pretežno hemoragična vročica denga 1. ali 2. stopnje [SZO 1997]). Podatki iz ključnih kliničnih študij kažejo, da se je v obdobju 6 let pri osebah, ki predhodno niso bile okužene z dengo, tveganje za hudo dengo povečalo pri osebah starih od 6 do 16 let, cepljenih z cepivom Dengvaxia, v primerjavi z necepljenimi osebami v isti starostni skupini. Ocene na podlagi dolgoročnih analiz kažejo, da se večje tveganje pojavi predvsem v 3. letu po prvi injekciji.

Takšnega večjega tveganja pa niso opazili pri osebah, predhodno okuženih z dengo (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Pediatrični podatki pri preiskovancih v starosti od 6 do 17 let

V pediatrični populaciji je bila pogostnost zvišane telesne temperature in eritema na mestu injiciranja večja (zelo pogosto) kot pri odraslih (pogosto).

O urtikariji (redko) so poročali le pri preiskovancih v starosti od 6 do 17 let.

Pediatrični podatki pri preiskovancih do 6. leta starosti, tj. zunaj starostne indikacije

Podskupina za reaktogenost pri preiskovancih do 6. leta starosti je zajela 2192 oseb: 1287 mlajših od 2 let in 905 starih od 2 do 5 let.

Pri otrocih od 2. do 5. leta so v primerjavi z otroki od 6. leta starosti pogosteje opazili oteklino na mestu injiciranja (pogostnost: zelo pogosto), zabeležili pa so tudi dodatne neželene učinke (pogostnost: občasno): makulo papularni izpuščaj in zmanjšanje apetita.

Pri otrocih od 2. do 5. leta, predhodno neokuženih z dengo, je dolgoročno spremljanje varnosti pokazalo večje tveganje za sprejem v bolnišnico zaradi denga, vključno s klinično hudo obliko denga, pri cepljenih osebah v primerjavi z necepljenimi (glejte poglavje 4.4).

Pri preiskovancih do 2. leta starosti so bili najpogosteje zabeleženi neželeni učinki po kateri koli injekciji cepiva Dengvaxia zvišana telesna temperatura, razdražljivost, izguba apetita, nenormalen jok in občutljivost na mestu injiciranja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročil o primerih prevelikega odmerjanja ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, virusna cepiva, oznaka ATC: J07BX04

Mehanizem delovanja

Cepivo Dengvaxia vsebuje žive oslajljene viruse. Po uporabi se virusi replicirajo lokalno in sprožijo nastanek nevtralizirajočih protiteles in celične imunske odzive proti štirim serotipom virusa denge.

Klinična učinkovitost

Klinično učinkovitost cepiva Dengvaxia so ocenili v 3 študijah: eni podporni študiji učinkovitosti faze IIb (CYD23) na Tajskem in 2 ključnih obsežnih študijah učinkovitosti III. faze CYD14 v Aziji (Indonezija, Malezija, Filipini, Tajska, Vietnam) in CYD15 v Latinski Ameriki (Brazilija, Kolumbija, Honduras, Mehika, Portoriko).

V študiji faze IIb so skupno 4002 oseb (v starosti od 4 do 11 let) randomizirali na prejemanje cepiva Dengvaxia ali kontrolnega pripravka, ne glede na predhodno okužbo z dengo. Od tega je bilo 3285 oseb v starostni skupini od 6 do 11 let (2184 v skupini s cepivom in 1101 v kontrolni skupini).

V dveh ključnih študijah III. faze (CYD14 in CYD15) so skupno približno 31 000 preiskovancev v starosti od 2 do 16 let randomizirali na prejemanje cepiva Dengvaxia ali placeba, ne glede na predhodno okužbo z dengo. Od tega je bilo 19 107 prejemnikov cepiva Dengvaxia (5193 oseb v CYD14 in 13 914 v CYD15) in 9538 prejemnikov placeba (2598 v CYD14 in 6940 v CYD15) v starostni skupini 6 do 16 let.

Na začetku študij CYD14 in CYD15 je seroprevalenca za celotno populacijo na študijskih lokacijah znašala od 52,8 do 81,1 % v CYD14 (Azija-Pacifik) in od 55,7 do 92,7 % v CYD15 (Latinska Amerika).

Učinkovitost so ocenili med aktivno 25-mesečno fazo, v kateri je bil nadzor načrtovan tako, da je zajel kar največje število vseh primerov simptomatske, virološko potrjene denge (VPD), ne glede na to, kako huda je bila. Aktivno odkrivanje simptomatskih primerov denge se je začelo na dan prve injekcije in je trajalo 13 mesecev po tretji injekciji.

Za primarni opazovani dogodek so pojavnost simptomatskih primerov VPD v 12-mesečnem obdobju od 28 dni po tretji injekciji primerjali skupino, ki je prejela cepivo s kontrolno skupino.

Analize učinkovitosti raziskovanega cepiva glede na serološko stanje v zvezi z dengo, merjeno s testom PRNT50 (test nevtralizacije redukcije plaka) ob izhodišču (pred prvo injekcijo), so opravili v podskupini za imunogenost, ki je v CYD14 in CYD15 obsegala v vsaki po 2000 preiskovancev in v CYD23 300 preiskovancev. Od 2580 preiskovancev, starih od 6 do 16 let, v tej podskupini (približno 80 %), ki so bili izhodiščno seropozitivni za dengo, je 1729 oseb prejelo cepivo (656 oseb v CYD14 in 1073 v CYD15) in 851 oseb je prejelo placebo (339 v CYD14 in 512 v CYD15) (glejte tudi podpoglavje Imunogenost).

Podatki o klinični učinkovitosti pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let na endemičnih območjih, ne glede na izhodiščno serološko stanje

Rezultati o učinkovitosti cepiva (UC) glede na primarni opazovani dogodek (simptomatski primeri VPD v 25-mesečnem obdobju od prvega odmerka pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let (ne glede na izhodiščno serološko stanje) so za študije CYD14, CYD15 in CYD23 prikazani v **preglednici 2**.

Preglednica 2: Učinkovitost cepiva proti simptomatskim primerom VPD v 25-mesečnem obdobju od prvega odmerka zaradi katerega koli od 4 serotipov pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let (ne glede na izhodiščno serološko stanje).

	CYD14		CYD15		CYD23		Skupaj CYD14+CYD15		Skupaj* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina
Primerov / oseba-leta	166/ 10 352	220/5039	227/ 26 883	385/ 13 204	62/4336	46/2184	393/ 37 235	605/ 18 243	455/ 41 571	651/ 20 427
UC (%) (95 % IZ)	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: število preiskovancev na študijo.

Primeri: število preiskovancev z vsaj eno simptomatsko, virološko potrjeno epizodo denga v obravnavanem obdobju.

Oseba-leta: vsota časa izpostavljenosti tveganju (v letih) pri preiskovancih med obdobjem študije.

IZ: interval zaupanja.

*Združene (kumulativne) rezultate študij CYD14, CYD15 in CYD23 je treba tolmačiti previdno, ker so med CYD14/15 in CYD23 obstajale razlike v potrditvenem testu za dengo in v opredelitvi akutne febrilne bolezni.

Pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let je bila učinkovitost cepiva Dengvaxia proti simptomatski virološko potrjeni dengi (VPD) zaradi katerega koli od 4 serotipov dokazana v vseh treh študijah – CYD14, CYD15 in CYD23 (glejte **preglednico 2**).

Podatki o klinični učinkovitosti pri preiskovancih, starih od 6 do 16 let na endemičnih območjih, ki so bili izhodiščno seropozitivni za dengo

Učinkovitost cepiva proti simptomatskim primerom VPD pri osebah v starosti od 6 do 16 let

Rezultati o učinkovitosti cepiva (UC) glede na raziskovalno analizo simptomatskih primerov VPD v 25-mesečnem obdobju od prvega odmerka pri izhodiščno seropozitivnih preiskovancih, starih od 6 do 16 let, so glede na imunogeno podskupino v študijah CYD14, CYD15 in CYD23 prikazani v **preglednici 3**.

Preglednica 3: Učinkovitost cepiva proti simptomatskim primerom VPD v 25-mesečnem obdobju po prvem odmerku zaradi katerega koli od 4 serotipov pri preiskovancih, starih od 6 do

16 let (izhodiščno seropozitivnih za dengo)

	CYD14		CYD15		CYD23		Skupaj CYD14 + CYD15		Skupaj* CYD14 + CYD15 + CYD23	
	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina
Primerov/oseba-leta	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
UC (%) (95 % IZ)	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: število preiskovancev na študijo

Primeri: število preiskovancev z vsaj eno simptomatsko, virološko potrjeno epizodo denge v obravnavanem obdobju.

Oseba-leta: seštevek časa izpostavljenosti tveganju (v letih) za preiskovance med obdobjem študije.

IZ: interval zaupanja.

NI: ni izračunano (odsotnost primerov v cepljeni in kontrolni skupini ne omogoča niti izračuna UC niti IZ)

*Združene (kumulativne) rezultate študij CYD14, CYD15 in CYD23 je treba tolmačiti previdno, ker so med CYD14/15 in CYD23 obstajale razlike v potrditvenem testu za dengo in v opredelitvi akutne febrilne bolezni.

K skupni učinkovitosti cepiva (UC) so prispevali štirje serotipi. Podatkov je malo, ker so izhodiščno imunsko stanje evidentirali le pri omejeni podskupini preiskovancev. V 25-mesečnem obdobju po prvem odmerku je bila pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let, ki so bili izhodiščno seropozitivni (podskupina imunogenosti študij CYD14, CYD15 in CYD23), UC proti simptomatski VPD zaradi serotipa 1 [76,8 (46,1; 90,0)] in serotipa 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] manjša kot zaradi serotipa 3 [89,6 (63,7; 97,0)] in serotipa 4 [96,5 (73,4; 99,5)].

Učinkovitost pri otrocih v starosti od 6 do 8 let je nekoliko manjša kot v starosti od 9 do 16 let.

UC proti hospitaliziranim in hudim primerom VPD pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let

Pri osebah, starih od 6 do 16 let, izhodiščno seropozitivnih za dengo (podskupina za imunogenost), so v 25-mesečnem obdobju po prvi injekciji v kontrolni skupini poročali o dveh klinično hudih primerih VCD v CYD14 in enem pri CYD15 v primerjavi z nobenim v skupini, ki je prejela cepivo. V kontrolni skupini so poročali o osmih hospitaliziranih primerih VCD v CYD14 v primerjavi z enim v skupini, ki je prejela cepivo in o dveh hospitaliziranih primerih VCD v CYD15 v kontrolni skupini v primerjavi z nobenim v skupini, ki je prejela cepivo. Zaradi majhnega števila primerov v podskupini za imunogenost ti podatki ne dopuščajo sklepanja.

Učinkovitost so ocenjevali na zmerno do zelo endemičnih območjih. Obsega zaščite ni mogoče ekstrapolirati na drugačne epidemiološke razmere.

Klinični podatki o učinkovitosti za osebe v starosti od 17 do 45 let na endemičnih območjih

Kliničnih študij o učinkovitosti pri osebah v starosti od 17 do 45 let na endemičnih območjih niso izvedli. Podatki o klinični učinkovitosti cepiva temeljijo na premostitvi podatkov o imunogenosti (glejte spodaj, v poglavju *Podatki o imunogenosti pri osebah v starosti od 18 do 45 let na endemičnih območjih*).

Dolgotrajna zaščita

Maloštevilni podatki kažejo trend zmanjševanja učinkovitosti skozi čas. V zadnjih 2 letih spremljanja (5. in 6. leto) po začetnem odmerku je bila pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let, ki so predhodno imeli okužbo z dengo, učinkovitost cepiva proti simptomatski VPD (podskupina imunogenosti, kumulativno CYD14 + CYD15) 14,6 % (95 % IZ: -74,7; 58,3). Trajanje učinkovitosti se lahko razlikuje glede na epidemiološke razmere.

Imunogenost

Imunski korelat zaščite ni ugotovljen. Med programom kliničnega razvoja so podatke o imunogenosti zbrali pri skupaj približno 7262 osebah v starosti od 9 mesecev do 60 let, ki so prejele vsaj eno injekcijo cepiva.

Med temi osebami so skupaj 3498 denga imune osebe v starosti od 6 do 45 let z endemičnih območij prejele vsaj eno injekcijo cepiva Dengvaxia. Večina preiskovancev je bila starih od 6 do 17 let (n = 2836).

Med kliničnim razvojem so titre nevtralizirajočih protiteles za vsak serotip merili s testom PRNT (test nevtralizacije redukcije plaka) in jih prikazali kot geometrične sredine titrov (geometric mean titer - GMT).

V naslednjih preglednicah je bilo izhodiščno (pred prvo injekcijo) serološko stanje v zvezi z dengo opredeljeno kot:

- Seropozitivnost za dengo, če je bil titer PRNT50 ≥ 10 [1/razr] (spodnja meja kvantifikacije [LLOQ]) proti vsaj enemu serotipu.
- Seronegativnost za dengo, če je bil titer PRNT50 < od spodnje meje kvantifikacije proti vsem 4 serotipom

Podatki o imunogenosti pri preiskovancih v starosti od 6 do 8 let na endemičnih območjih

Izhodiščni GMT in GMT 28 dni po 3. odmerku pri preiskovancih v starosti od 6 do 8 let v CYD14 so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Imunogenost pri preiskovancih v starosti od 6 do 8 let, pozitivnih za dengo, na endemičnih območjih v CYD14

		Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
Študija	N	GMT (95 % IZ) pred 1. odmerkom	GMT (95 % IZ) po 3. odmerku	GMT (95 % IZ) pred 1. odmerkom	GMT (95 % IZ) po 3. odmerku	GMT (95 % IZ) pred 1. odmerkom	GMT (95 % IZ) po 3. odmerku	GMT (95 % IZ) pred 1. odmerkom	GMT (95 % IZ) po 3. odmerku
CYD14	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63,0)	175 (145; 211)

N: število preiskovancev, za katere so bili na voljo titri protiteles za relevantni opazovani dogodek.

Za dengo seropozitivne osebe so osebe, ki so imele izhodiščno titre na spodnji meji kvantifikacije ali nad njo proti vsaj enemu serotipu denga.

IZ: interval zaupanja.

CYD14: Indonezija, Malezija, Filipini, Tajska, Vietnam.

Podatki o imunogenosti pri osebah v starosti od 9 do 17 let na endemičnih območjih

Izhodiščni GMT in GMT 28 dni po 3. odmerku pri osebah v starosti od 9 do 16 let so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Imunogenost pri preiskovancih z endemičnih območij, starih od 9 do 16 let, v študijah CYD14 in CYD15

		Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
Študija	N	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)
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: število preiskovancev, za katere je bil na voljo titer protiteles za posamezni primarni cilj študije

Za dengo seropozitivne osebe so osebe, ki so imele izhodiščno titre na spodnji meji kvantifikacije ali nad njo proti vsaj enemu serotipu denge.

IZ: interval zaupanja.

CYD14: Indonezija, Malezija, Filipini, Tajska, Vietnam.

CYD15: Brazilija, Kolumbija, Honduras, Mehika, Portoriko.

Podatki o imunogenosti pri osebah v starosti od 18 do 45 let na endemičnih območjih

Imunogenost končne oblike cepiva CYD proti dengi so pri odraslih v starosti od 18 do 45 let na endemičnih območjih ocenili v 3 študijah, ki so bile vse izvedene na azijsko-pacifiškem območju (CYD22 v Vietnamu, CYD28 v Singapurju in CYD47 v Indiji).

Izhodiščni GMT in GMT 28 dni po 3. odmerku pri osebah v starosti od 18 do 45 let so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 6: Imunogenost pri seropozitivnih dengo preiskovancih z endemičnih območij, starih od 18 do 45 let

Študija	N	Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
		GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)
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: število preiskovancev, za katere je bil na voljo titer protiteles za posamezni primarni cilj študije.

Za dengo seropozitivne osebe so osebe, ki so imele izhodiščno titre na spodnji meji kvantifikacije ali nad njo proti vsaj enemu serotipu denge.

IZ: interval zaupanja.

CYD28: nizkoendemične države

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapur; CYD47: Indija

Premostitev učinkovitosti temelji na zgornjih dostopnih podatkih in celotnih rezultatih. Podatki o imunogenosti, ki so na voljo iz študij CYD14 in CYD15 pri odraslih v starosti od 18 do 45 let na endemičnih območjih, kažejo, da so GMT po 3. injekciji proti vsakemu od serotipov pri odraslih višji kot pri otrocih in mladostnikih. Zato se na endemičnih področjih pri odraslih pričakuje zaščitno delovanje, čeprav dejanski obseg učinkovitosti v primerjavi s tistim, ki so ga opazili pri otrocih in mladostnikih, ni znan.

Dolgoročna persistenca protiteles

V študijah CYD14 in CYD15 so se pri preiskovancih v starosti 6 let ali več GMT ohranili do 5 let po 3. odmerku. Po 5 letih po tretji injekciji so bili GMT še vedno višji od GMT pred cepljenjem kljub zmanjšanju GMT proti vsem 4 serotipom v primerjavi z GMT po 3. odmerku. GMT so odvisni od starosti in izhodiščnega serološkega stanja glede denge.

Učinek obnovitvenega odmerka so ocenili po cepljenju s 3 odmerki pri preiskovancih v starosti od 9 do 50 let, ki so živeli na endemičnih območjih (študije CYD63, CYD64, CYD65). Po obnovitvenem odmerku niso opazili zvišanja titrov nevtralizacijskih protiteles ali pa je bilo zvišanje zmerno in prehodno. Obnovitveni učinek se je razlikoval med serotipi in med študijami. Mehanizmi in klinične posledice odsotnega ali le majhnega obnovitvenega učinka s cepivom Dengvaxia niso pojasnjeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

S cepivom Dengvaxia niso izvedli farmakokinetičnih študij.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, vključno z oceno lokalne tolerance, ter toksičnih učinkov na razvoj in reprodukcijo ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študija nevrovirulence kaže, da cepivo CYD proti dengi ni nevrotoksično.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

esencialne aminokisline, vključno s fenilalaninom
neesencialne aminokisline
argininijev klorid
saharoza
trehaloza dihidrat
sorbitol (E420)
trometamol
sečnina
klorovodikova kislina in natrijev hidroksid za prilagoditev pH

Vehikel:

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva Dengvaxia se ne sme mešati z nobenimi drugimi cepivi ali zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom je treba cepivo Dengvaxia uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji cepiva Dengvaxia glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Prašek (1 odmerek) v viali (iz stekla tipa I) z zamaškom (halobutil) in snemno zaporko (aluminij, polipropilen) + 0,5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z zamaškom (halobutil) in zaporko konice (elastomer) z dvema ločenima iglama.

Velikost pakiranja po 1 ali 10.

- Prašek (1 odmerek) v viali (iz stekla tipa I) z zamaškom (halobutil) in snemno zaporko (aluminij, polipropilen) + 0,5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z zamaškom (halobutil) in zaporko konice (elastomer).

Velikost pakiranja po 1 ali 10.

Pokrovček konice napolnjenih injekcijskih brizg vsebuje derivat naravne lateksne gume.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Izogibati se je treba stiku z razkužili, ker lahko inaktivirajo viruse v cepivu.

Cepivo Dengvaxia je treba pred uporabo rekonstituirati.

Za rekonstitucijo cepiva Dengvaxia je treba ves vehikel (0,4 % raztopino natrijevega klorida), ki se nahaja v modro označeni napolnjeni injekcijski brizgi, prenesti v vialo z liofiliziranim praškom in rumenkasto-zeleno snemno zaporko.

1. Za prenos vehikla namestite sterilno iglo na napolnjeno injekcijsko brizgo. Iglo je treba čvrsto namestiti na brizgo in jo zasukati za četrto obrata.
2. Prenesite celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge v vialo, ki vsebuje prašek.
3. Rahlo vrtite vialo, dokler ni prašek povsem raztopljen.

Suspenzijo je treba pred injiciranjem pregledati. Po rekonstituciji je cepivo Dengvaxia bistra, brezbarvna tekočina, ki lahko vsebuje bele ali prosojne delce (endogenega izvora).

Po popolni raztopitvi je treba 0,5 ml odmerek rekonstituirane suspenzije potegniti v isto brizgo. Za injiciranje je treba na brizgo namestiti novo sterilno iglo.

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom je treba cepivo Dengvaxia uporabiti takoj.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12 december 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 11 avgust 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Dengvaxia prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje v večodmernih vsebnikih tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslABLJENO).

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po rekonstituciji en odmerek (0,5 ml) vsebuje:

Himerni virus rumene mrzlice denga – serotip 1 (živ, oslABLJEN)*4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/odmerek**
Himerni virus rumene mrzlice denga – serotip 2 (živ, oslABLJEN)*4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/odmerek**
Himerni virus rumene mrzlice denga – serotip 3 (živ, oslABLJEN)*4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/odmerek**
Himerni virus rumene mrzlice denga – serotip 4 (živ, oslABLJEN)*4,5–6,0 log₁₀ CCID₅₀/odmerek**

*Pridobljen v celicah Vero s tehnologijo rekombinantne DNA. To cepivo vsebuje genetsko spremenjene organizme.

**CCID₅₀: 50 % infekcijski odmerek v celični kulturi (CCID – Cell Culture Infectious Dose).

Pomožne snovi z znanim učinkom

En odmerek (0,5 ml) vsebuje 8 mikrogramov fenilalanina in 1,76 miligramov sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

Bel, homogen, liofiliziran prašek z možnim sprimkom na spodnji strani (lahko v obliki obročaste pogače).

Vehikel je bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Dengvaxia je indicirano za preprečevanje vročice denga, ki jo povzroča virus denge serotipov 1, 2, 3 in 4, pri osebah od 6. do 45. leta starosti s predhodno okužbo z virusom denge potrjeno s testom (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Cepivo Dengvaxia je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Otroci in odrasli v starosti od 6 do 45 let

Shema cepljenja obsega 3 injekcije enega rekonstituiranega odmerka (0,5 ml), uporabljene v 6-mesečnih presledkih.

Obnovitveni odmerek

Dodana vrednost obnovitvenega odmerka/obnovitvenih odmerkov in ustrezní čas zanj(e) nista ugotovljena. Podatki, ki so trenutno na voljo, so navedeni v poglavju 5.1.

Pediatrična populacija v starosti, mlajši od 6 let

Varnost in učinkovitost cepiva Dengvaxia pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili dokazani. Cepiva Dengvaxia se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Način uporabe

Imunizacijo je treba opraviti s subkutanim injiciranjem, po možnosti v nadlaket v predelu deltoidne mišice.

Ne injicirajte intravaskularno.

Za navodila o rekonstituciji cepiva Dengvaxia pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali preobčutljivost po predhodni uporabi cepiva Dengvaxia ali kakšnega drugega cepiva z enakimi sestavinami.

Osebe s prirojeno ali pridobljeno celično imunsko pomanjkljivostjo, vključno z uporabo imunosupresivnih zdravil, npr. kemoterapije ali velikih odmerkov sistemskih kortikosteroidov (npr. 20 mg ali 2 mg/kg prednizona 2 tedna ali več) v 4 tednih pred cepljenjem.

Osebe s simptomatsko okužbo s HIV ali z asimptomatsko okužbo s HIV, ki jo spremljajo dokazi prizadetega imunskega delovanja.

Nosečnice (glejte poglavje 4.6).

Doječe ženske (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Vedno morata biti na voljo ustrezna medicinska oskrba in nadzor za primer, da se po dajanju cepiva pojavi anafilaktična reakcija.

Sočasne bolezni

Uporabo cepiva Dengvaxia je treba odložiti pri osebah z zmerno do hudo febrilno ali akutno boleznijo.

Sinkopa

Sinkopa se lahko pojavi po vsakem cepljenju ali celo pred njim kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. Vpeljani morajo biti postopki za preprečitev poškodb zaradi padcev in za obvladovanje reakcij s sinkopo.

Presejanje za predhodno okužbo z dengo pred cepljenjem

Osebe, ki predhodno niso bile okužene z virusom denge, se ne sme cepiti, ker imajo večje tveganje za sprejem v bolnišnico zaradi denge in za klinično hudo obliko denge, kar so opažali med dolgotrajnim spremljanjem v ključnih kliničnih študijah pri predhodno neokuženih cepljenih osebah (glejte poglavje 4.8).

Če predhodna okužba z virusom denge ni dokumentirana, se jo mora pred cepljenjem potrditi s testiranjem. Da cepljenja ne bi izvajali na podlagi lažno pozitivnih izvidov, je treba uporabljati le metode testiranja, ki so glede specifičnosti in navzkrižne reaktivnosti ustrezne obupoštevanju lokalne epidemiologije bolezni in so skladne z uradnimi priporočili.

Na neendemičnih območjih ali v okoljih z nizkim prenosom mora biti uporaba cepiva omejena na osebe, pri katerih obstaja velika verjetnost za izpostavljenost dengi v prihodnje.

Manjši kot je delež resnično seropozitivnih oseb, večje je tveganje za lažne seropozitivne izvide katerega koli testa za ugotavljanje serološkega stanja glede denge. Zato morata biti testiranje pred cepljenjem in cepljenje omejena na osebe, pri katerih obstaja velika verjetnost za okužbo z dengo v preteklosti (npr. osebe, ki so živele ali so pogosto bivale na endemičnih območjih). Cilj tega je čim bolj zmanjšati tveganje za lažno pozitiven rezultat testa.

Posebne populacije

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo vsaj še en mesec po vsakem odmerku (glejte poglavje 4.6).

Popotniki

Ni kliničnih podatkov, ki bi podpirali cepljenje posameznikov, ki živijo na neendemičnih območjih z majhno verjetnostjo pretekle okužbe z dengo in ki le občasno potujejo na endemska območja, zato cepljenje teh posameznikov ni priporočljivo.

Zaščita

Zaščitni imunski odziv po uporabi cepiva Dengvaxia ni nujno dosežen pri vseh cepljenih osebah. Tudi po cepljenju so še naprej priporočljivi osebni zaščitni ukrepi proti pikom komarjev.

Cepivo Dengvaxia vsebuje fenilalanin in natrij

Cepivo Dengvaxia vsebuje 8 mikrogramov fenilalanina v enem 0,5-ml odmerku. Fenilalanin lahko škoduje osebam s fenilketonurijo. Fenilketonurija je redka genetska motnja, pri kateri se fenilalanin kopiči, ker ga telo ne more pravilno odstranjevati.

Cepivo Dengvaxia vsebuje manj kot 1mmol natrija (23 mg) na 0,5 ml odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje cepiva in zdravil

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje z imunoglobulini ali izdelke iz krvi z imunoglobulini (npr. kri ali plazmo), je priporočljivo z uporabo cepiva Dengvaxia počakati minimalno 6 tednov oziroma bolj priporočljivo 3 mesece po koncu takšnega zdravljenja, da bi preprečili nevtralizacijo oslabljenih virusov v cepivu.

Cepiva Dengvaxia se ne sme dajati osebam, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, na primer kemoterapijo ali velike odmerke kortikosteroidov v 4 tednih pred cepljenjem (glejte poglavje 4.3).

Medsebojno delovanje cepiv

Cepivo Dengvaxia so ocenili v eni klinični študiji sočasne uporabe s cepivom Tdap (toksoid tetanusa, reducirani toksoid davice in brezcelično cepivo proti oslovskemu kašlju, adsorbirano) (izhodiščno 629 preiskovancev seropozitivnih za dengo, starih od 9 do 60 let). Meritve, opravljene 28 dni po pozitivnem odmerku cepiva Tdap pri preiskovancih, seropozitivnih za dengo, so pokazale neinferiornost humoralnega imunskega odziva na vse antigene Tdap, doseženega s sočasno uporabo pozitivnega odmerka Tdap hkrati s prvim odmerkom cepiva Dengvaxia v primerjavi z njuno zaporedno uporabo. Pri preiskovancih, seropozitivnih za dengo, je prvi odmerek cepiva Dengvaxia dosegel podoben imunski odziv (glede na geometrično sredino titrov [GMT – geometric mean titres] in deleže seropozitivnosti) proti vsem 4 serotipom denge tako v skupini, ki je odmerka prejela sočasno, kot v skupini, ki ju je prejela zaporedno.

Cepivo Dengvaxia so ovrednotili v dveh kliničnih študijah z dvovalentnim in s štirivalentnim cepivom proti HPV (rekombinantno cepivo proti humanim papilomavirusom) (v prvi 305 preiskovancev, izhodiščno seropozitivnih za dengo, starih od 9 do 14 let, v drugi 197 preiskovancev, izhodiščno seropozitivnih za dengo, starih od 9 do 13 let). Neinferiornosti humoralnega imunskega odziva na dvovalentno in štirivalentno cepivo proti HPV/cepivo Dengvaxia 28 dni po zadnji injekciji niso mogli oceniti, ker je bilo število ocenljivih preiskovancev premajhno. Analize imunogenosti v skupini s sočasno uporabo in v skupini z zaporedno uporabo cepiv so bile le opisne.

Dvovalentno cepivo proti HPV je v sočasni in v zaporedni skupini doseglo podobne GMT in razmerji GMT med skupinama (sočasna/zaporedna uporaba) sta bili za HPV-16 in HPV-18 blizu 1. Razmerja GMT med skupinama (sočasna/zaporedna uporaba) so bila blizu 1 za vse 4 serotipe denge.

S štirivalentnim cepivom proti HPV so bila razmerja GMT med skupinama (sočasna/zaporedna uporaba) blizu 1 za HPV-6 in okrog 0,80 za HPV-11, HPV-16 in HPV-18. Razmerja GMT med skupinama (sočasna/zaporedna uporaba) so bila blizu 1 za serotipa 1 in 4 ter blizu 0,80 za serotipa 2 in 3.

Klinični pomen teh opažanj ni znan.

Nobena od teh študij ni pokazala večjega deleža reaktogenosti ali sprememb varnostnih značilnosti, če sta bili cepivo Tdap in cepivo proti HPV uporabljeni sočasno s cepivom Dengvaxia.

Če je treba cepivo Dengvaxia dati sočasno s kakšnim drugim cepivom za injiciranje, je treba cepivi vedno injicirati na različni mesti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Tako kot velja za vsa živa oslABLJena cepiva, morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo vsaj še en mesec po vsakem odmerku.

Nosečnost

Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede vpliva na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Podatki o uporabi cepiva Dengvaxia pri nosečnicah so omejeni. Ti podatki ne zadoščajo za sklep, da cepivo Dengvaxia nima možnih učinkov na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod in poporodni razvoj.

Cepivo Dengvaxia je živo, oslABLJeno cepivo, zato je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede dojenja.

Izkušanj z izločanjem virusa denge v materinem mleku je zelo malo.

Ker je cepivo Dengvaxia živo oslABLJeno cepivo in ker je izkušanj iz obdobja po prihodu cepiva Dengvaxia na trg pri doječih ženskah zelo malo, je le to med obdobjem dojenja kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Specifičnih študij o vplivu na plodnost niso izvedli.

Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov na plodnost samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Dengvaxia ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše opisani neželeni učinki so bili glavobol (51 %), bolečina na mestu injiciranja (49 %), splošno slabo počutje (41 %), mialgija (41 %), astenija (32 %) in zvišana telesna temperatura (14 %).

Neželeni učinki so se pojavili v 3 dneh po cepljenju; izjema je bila zvišana telesna temperatura, ki se je pojavila v 14 dneh po injiciranju. Neželeni učinki so bili kratkotrajni (od 0 do 3 dni).

Sistemiški neželeni učinki so bili po drugi in tretji injekciji cepiva Dengvaxia praviloma manj pogosti kot po prvi injekciji.

Seznam neželenih učinkov

Opisani neželeni učinki so navedeni po naslednjih kategorijah pogostnosti:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Občasni: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Redki: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$

Zelo redki: ($< 1/10\,000$)

Varnostni profil, prikazan v **preglednici 1**, temelji na združeni analizi izbranih kliničnih študij in na uporabi po prihodu zdravila na trg.

Preglednica 1: Neželeni učinki v kliničnih študijah in med spremljanjem po prihodu cepiva na trg

Organski sistem Neželeni učinki, ki so se pojavili	Otroci in mladostniki 6–17 let	Odrasli 18–45 let
	Pogostnost	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		
Okužba zgornjih dihal	občasni	
Nazofaringitis	redki	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
Limfadenopatija	nobenega primera ⁺	občasni
Bolezni imunskega sistema		
Alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi*	zelo redki	
Bolezni živčevja		
Glavobol	zelo pogosti	
Omotica	redki	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
Kašelj	redki	občasni
Orofaringealna bolečina	redki	občasni
Rinoreja	redki	nobenega primera ⁺
Bolezni prebavil		
Bruhanje	občasni	
Navzea	redki	občasni
Suha usta	nobenega primera ⁺	občasni
Bolezni kože in podkožja		
Izpuščaj	redki	občasni
Urtikarija	redki	nobenega primera ⁺
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
Mialgija	zelo pogosti	
Bolečine v vratu	redki	občasni
Artralgija	nobenega primera ⁺	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Splošno slabo počutje	zelo pogosti	
Astenija	zelo pogosti	
Zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	pogosti
Mrzlica	redki	občasni
Utrujenost	nobenega primera ⁺	občasni
Bolečina na mestu injiciranja	zelo pogosti	
Eritem na mestu injiciranja	zelo pogosti	pogosti
Oteklina na mestu injiciranja	pogosti	
Pruritis na mestu injiciranja	občasni	pogosti
Induracija na mestu injiciranja	občasni	
Krvavitev na mestu injiciranja	občasni	redki
Hematom na mestu injiciranja	občasni	pogosti
Toplina na mestu iniiciranja	nobenega primera ⁺	občasni

* Spontano poročani neželeni učinki.

⁺ Učinek v tej populaciji ni zabeležen.

Sprejemi v bolnišnico in/ali klinično huda vročica denga med dolgoročnim spremljanjem

V treh študijah učinkovitosti so v eksplorativni analizi dolgoročnega spremljanja po prvi injekciji pri cepljenih osebah, ki predhodno niso bile okužene z dengo, opazili večje tveganje za sprejeme v bolnišnico zaradi denge, vključno s klinično hudo obliko denge (pretežno hemoragična vročica denga 1. ali 2. stopnje [SZO 1997]). Podatki iz ključnih kliničnih študij kažejo, da se je v obdobju 6 let pri osebah, ki predhodno niso bile okužene z dengo, tveganje za hudo dengo povečalo pri osebah, starih od 6 do 16 let, cepljenih z cepivom Dengvaxia, v primerjavi z necepljenimi osebami v isti starostni skupini. Ocene na podlagi dolgoročnih analiz kažejo, da se večje tveganje pojavi predvsem v 3. letu po prvi injekciji.

Takšnega večjega tveganja pa niso opazili pri osebah, predhodno okuženih z dengo (glejte poglavje 5.1)

Pediatrična populacija

Pediatrični podatki pri preiskovancih v starosti od 6 do 17 let

V pediatrični populaciji je bila pogostnost zvišane telesne temperature in eritema na mestu injiciranja večja (zelo pogosto) kot pri odraslih (pogosto).

O urtikariji (redko) so poročali le pri preiskovancih v starosti od 6 do 17 let.

Pediatrični podatki pri preiskovancih do 6. leta starosti, tj. zunaj starostne indikacije

Podskupina za reaktogenost pri preiskovancih do 6. leta starosti je zajela 2192 oseb: 1287 mlajših od 2 let in 905 starih od 2 do 5 let.

Pri otrocih od 2. do 5. leta so v primerjavi z otroki od 6. leta starosti pogosteje opazili oteklino na mestu injiciranja (pogostnost: zelo pogosto), zabeležili pa so tudi dodatne neželene učinke (pogostnost: občasno): makulo papularni izpuščaj in zmanjšanje apetita.

Pri otrocih od 2. do 5. leta, predhodno neokuženih z dengo, je dolgoročno spremljanje varnosti pokazalo večje tveganje za sprejem v bolnišnico zaradi denge, vključno s klinično hudo obliko denge, pri cepljenih osebah v primerjavi z necepljenimi (glejte poglavje 4.4).

Pri preiskovancih do 2. leta starosti so bili najpogosteje zabeleženi neželeni učinki po kateri koli injekciji cepiva Dengvaxia zvišana telesna temperatura, razdražljivost, izguba apetita, nenormalen jok in občutljivost na mestu injiciranja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročil o primerih prevelikega odmerjanja ni.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, virusna cepiva, oznaka ATC: J07BX04

Mehanizem delovanja

Cepivo Dengvaxia vsebuje žive oslajljene viruse. Po uporabi se virusi replicirajo lokalno in sprožijo nastanek nevtralizirajočih protiteles in celične imunske odzive proti štirim serotipom virusa denge.

Klinična učinkovitost

Klinično učinkovitost cepiva Dengvaxia so ocenili v 3 študijah: eni podporni študiji učinkovitosti faze IIb (CYD23) na Tajskem in 2 ključnih obsežnih študijah učinkovitosti III. faze CYD14 v Aziji (Indonezija, Malezija, Filipini, Tajska, Vietnam) in CYD15 v Latinski Ameriki (Brazilija, Kolumbija, Honduras, Mehika, Portoriko).

V študiji faze IIb so skupno 4002 oseb (v starosti od 4 do 11 let) randomizirali na prejemanje cepiva Dengvaxia ali kontrolnega pripravka, ne glede na predhodno okužbo z dengo. Od tega je bilo 3285 oseb v starostni skupini od 6 do 11 let (2184 v skupini s cepivom in 1101 v kontrolni skupini).

V dveh ključnih študijah III. faze (CYD14 in CYD15) so skupno približno 31 000 preiskovancev (v starosti od 2 do 16 let) randomizirali na prejemanje cepiva Dengvaxia ali placeba, ne glede na predhodno okužbo z dengo. Od tega je bilo 19 107 prejemnikov cepiva Dengvaxia (5193 oseb v CYD14 in 13 914 v CYD15) in 9538 prejemnikov placeba (2598 v CYD14 in 6940 v CYD15) v starostni skupini 6 do 16 let.

Na začetku študij CYD14 in CYD15 je seroprevalenca za celotno populacijo na študijskih lokacijah znašala od 52,8 do 81,1 % v CYD14 (Azija-Pacifik) in od 55,7 do 92,7 % v CYD15 (Latinska Amerika).

Učinkovitost so ocenili med aktivno 25-mesečno fazo, v kateri je bil nadzor načrtovan tako, da je zajel kar največje število vseh primerov simptomatske, virološko potrjene denge (VPD), ne glede na to, kako huda je bila. Aktivno odkrivanje simptomatskih primerov denge se je začelo na dan prve injekcije in je trajalo 13 mesecev po tretji injekciji.

Za primarni opazovani dogodek so pojavnost simptomatskih primerov VPD v 12-mesečnem obdobju od 28 dni po tretji injekciji primerjali skupino, ki je prejela cepivo s kontrolno skupino.

Analize učinkovitosti raziskovanega cepiva glede na serološko stanje v zvezi z dengo, merjeno s testom PRNT50 (test nevtralizacije redukcije plaka) ob izhodišču (pred prvo injekcijo), so opravili v podskupini za imunogenost, ki je v CYD14 in CYD15 obsegala v vsaki po 2000 preiskovancev in v CYD23 300 preiskovancev. Od 2580 preiskovancev, starih od 6 do 16 let, v tej podskupini (približno 80 %), ki so bili izhodiščno seropozitivni za dengo, je 1729 oseb prejelo cepivo (656 oseba v CYD14 in 1073 v CYD15) in 851 oseb je prejelo placebo (339 v CYD14 in 512 v CYD15) (glejte tudi podpoglavje Imunogenost).

Podatki o klinični učinkovitosti pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let na endemičnih območjih, ne glede na izhodiščno serološko stanje

Rezultati o učinkovitost cepiva (UC) glede na primarni opazovani dogodek (simptomatski primeri VPD v 25-mesečnem obdobju od prvega odmerka pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let (ne glede na izhodiščno serološko stanje) so za študije CYD14, CYD15 in CYD23 prikazani v **preglednici 2**.

Preglednica 2: Učinkovitost cepiva proti simptomatskim primerom VPD v 25-mesečnem obdobju od prvega odmerka zaradi katerega koli od 4 serotipov pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let (ne glede na izhodiščno serološko stanje).

	CYD14		CYD15		CYD23		Skupaj CYD14+CYD15		Skupaj* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina
Primerov / oseba-leta	166/ 10 352	220/5039	227/ 26 883	385/ 13 204	62/4336	46/2184	339/ 37 235	605/ 18 243	455/ 41 571	651/ 20 427
UC (%) (95 % IZ)	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: število preiskovancev na študijo.

Primeri: število preiskovancev z vsaj eno simptomatsko, virološko potrjeno epizodo dengue v obravnavanem obdobju.

Oseba-leta: vsota časa izpostavljenosti tveganju (v letih) pri preiskovancih med obdobjem študije.

IZ: interval zaupanja.

*Združene (kumulativne) rezultate študij CYD14, CYD15 in CYD23 je treba tolmačiti previdno, ker so med CYD14/15 in CYD23 obstajale razlike v potrditvenem testu za dengo in v opredelitvi akutne febrilne bolezni.

Pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let je bila učinkovitost cepiva Dengvaxia proti simptomatski virološko potrjeni dengi (VPD) zaradi katerega koli od 4 serotipov dokazana v vseh treh študijah – CYD14, CYD15 in CYD23 (glejte **preglednico 2**).

Podatki o klinični učinkovitosti pri preiskovancih, starih od 6 do 16 let na endemičnih območjih, ki so bili izhodiščno seropozitivni za dengo

Učinkovitost cepiva proti simptomatskim primerom VPD pri osebah v starosti od 6 do 16 let

Rezultati o učinkovitosti cepiva (UC) glede na raziskovalno analizo simptomatskih primerov VPD v 25-mesečnem obdobju od prvega odmerka pri izhodiščno seropozitivnih preiskovancih, starih od 6 do 16 let, so glede na imunogeno podskupino v študijah CYD14, CYD15 in CYD23 prikazani v **preglednici 3**.

Preglednica 3: Učinkovitost cepiva proti simptomatskim primerom VPD v 25-mesečnem obdobju od prvega odmerka zaradi katerega koli od 4 serotipov pri preiskovancih, starih

od 6 do 16 let (izhodiščno seropozitivnih za dengo)

	CYD14		CYD15		CYD23		Skupaj CYD14 + CYD15		Skupaj* CYD14 + CYD15 + CYD23	
	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina	Cepljena skupina	Kontrolna skupina
Primerov/oseba-leta	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
UC (%) (95 % IZ)	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: število preiskovancev na študijo

Primeri: število preiskovancev z vsaj eno simptomatsko, virološko potrjeno epizodo denge v obravnavanem obdobju.

Oseba-leta: seštevek časa izpostavljenosti tveganju (v letih) za preiskovance med obdobjem študije.

IZ: interval zaupanja.

NI: ni izračunano (odstotnost primerov v cepljeni in kontrolni skupini ne omogoča niti izračuna UC niti IZ)

*Združene (kumulativne) rezultate študij CYD14, CYD15 in CYD23 je treba tolmačiti previdno, ker so med CYD14/15 in CYD23 obstajale razlike v potrditvenem testu za dengo in v opredelitvi akutne febrilne bolezni.

K skupni učinkovitosti cepiva (UC) so prispevali štirje serotipi. Podatkov je malo, ker so izhodiščno imunsko stanje evidentirali le pri omejeni podskupini preiskovancev. V 25-mesečnem obdobju po prvem odmerku je bila pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let, ki so bili izhodiščno seropozitivni (podskupina imunogenosti študij CYD14, CYD15 in CYD23), UC proti simptomatski VPD zaradi serotipa 1 [76,8 (46,1; 90,0)] in serotipa 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] manjša kot zaradi serotipa 3 [89,6 (63,7; 97,0)] in serotipa 4 [96,5 (73,4; 99,5)].

Učinkovitost pri otrocih v starosti od 6 do 8 let je nekoliko manjša kot v starosti od 9 do 16 let.

UC proti hospitaliziranim in hudim primerom VPD pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let

Pri osebah, starih od 6 do 16 let, izhodiščno seropozitivnih za dengo (podskupina za imunogenost), so v 25-mesečnem obdobju po prvi injekciji v kontrolni skupini poročali o dveh klinično hudih primerih VCD v CYD14 in enem pri CYD15 v primerjavi z nobenim v skupini, ki je prejela cepivo. V kontrolni skupini so poročali o osmih hospitaliziranih primerih VCD v CYD14 v primerjavi z enim v skupini, ki je prejela cepivo in o dveh hospitaliziranih primerih VCD v CYD15 v kontrolni skupini v primerjavi z nobenim v skupini, ki je prejela cepivo. Zaradi majhnega števila primerov v podskupini za imunogenost ti podatki ne dopuščajo sklepanja.

Učinkovitost so ocenjevali na zmerno do zelo endemičnih območjih. Obsega zaščite ni mogoče ekstrapolirati na drugačne epidemiološke razmere.

Klinični podatki o učinkovitosti za osebe v starosti od 17 do 45 let na endemičnih območjih

Kliničnih študij o učinkovitosti pri osebah v starosti od 17 do 45 let na endemičnih območjih niso izvedli. Podatki o klinični učinkovitosti cepiva temeljijo na premostitvi podatkov o imunogenosti (glejte spodaj, v poglavju Podatki o imunogenosti pri osebah v starosti od 18 do 45 let na endemičnih območjih).

Dolgotrajna zaščita

Maloštevilni podatki kažejo trend zmanjševanja učinkovitosti skozi čas. V zadnjih 2 letih spremljanja (5. in 6. leto) po začetnem odmerku je bila pri preiskovancih v starosti od 6 do 16 let, ki so predhodno imeli okužbo z dengo, učinkovitost cepiva proti simptomatski VPD (podskupina imunogenosti, kumulativno CYD14 + CYD15) 14,6 % (95 % IZ: -74,7; 58,3). Trajanje učinkovitosti se lahko razlikuje glede na epidemiološke razmere.

Imunogenost

Imunski korelat zaščite ni ugotovljen. Med programom kliničnega razvoja so podatke o imunogenosti zbrali pri skupaj približno 7262 osebah v starosti od 9 mesecev do 60 let, ki so prejele vsaj eno injekcijo cepiva.

Med temi osebami so skupaj 3498 denga imune osebe v starosti od 6 do 45 let z endemičnih območij prejele vsaj eno injekcijo cepiva Dengvaxia. Večina preiskovancev je bila starih od 6 do 17 let (n = 2836).

Med kliničnim razvojem so titre nevtralizirajočih protiteles za vsak serotip merili s testom PRNT (test nevtralizacije redukcije plaka) in jih prikazali kot geometrične sredine titrov (GMT).

V naslednjih preglednicah je bilo izhodiščno (pred prvo injekcijo) serološko stanje v zvezi z dengo opredeljeno kot:

- Seropozitivnost za dengo, če je bil titer PRNT50 ≥ 10 [1/razr] (spodnja meja kvantifikacije [LLOQ]) proti vsaj enemu serotipu.
- Seronegativnost za dengo, če je bil titer PRNT50 < od spodnje meje kvantifikacije proti vsem 4 serotipom

Podatki o imunogenosti pri preiskovancih v starosti od 6 do 8 let na endemičnih območjih

Izhodiščni GMT in GMT 28 dni po 3. odmerku pri preiskovancih v starosti od 6 do 8 let v CYD14 so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Imunogenost pri preiskovancih v starosti od 6 do 8 let, pozitivnih za dengo, na endemičnih območjih v CYD14

		Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
Študija	N	GMT (95 % IZ) pred 1. odmerkom	GMT (95 % IZ) po 3. odmerku	GMT (95 % IZ) pred 1. odmerkom	GMT (95 % IZ) po 3. odmerku	GMT (95 % IZ) pred 1. odmerkom	GMT (95 % IZ) po 3. odmerku	GMT (95 % IZ) pred 1. odmerkom	GMT (95 % IZ) po 3. odmerku
CYD14	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63)	175 (145; 211)

N: število preiskovancev, za katere so bili na voljo titri protiteles za relevantni opazovani dogodek.

Za dengo seropozitivne osebe so osebe, ki so imele izhodiščno titre na spodnji meji kvantifikacije ali nad njo proti vsaj enemu serotipu denge.

IZ: interval zaupanja.

CYD14: Indonezija, Malezija, Filipini, Tajsko, Vietnam.

Podatki o imunogenosti pri osebah v starosti od 9 do 17 let na endemičnih območjih

Izhodiščni GMT in GMT 28 dni po 3. odmerku pri osebah v starosti od 9 do 16 let so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Imunogenost pri preiskovancih z endemičnih območij, starih od 9 do 16 let, v študijah CYD14 in CYD15

		Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
Študija	N	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72; 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: število preiskovancev, za katere je bil na voljo titer protiteles za posamezni primarni cilj študije

Za dengo seropozitivne osebe so osebe, ki so imele izhodiščno titre na spodnji meji kvantifikacije ali nad njo proti vsaj enemu serotipu denge.

IZ: interval zaupanja.

CYD14: Indonezija, Malezija, Filipini, Tajsko, Vietnam.

CYD15: Brazilija, Kolumbija, Honduras, Mehika, Portoriko.

Podatki o imunogenosti pri osebah v starosti od 18 do 45 let na endemičnih območjih

Imunogenost končne oblike cepiva CYD proti dengi so pri odraslih v starosti od 18 do 45 let na endemičnih območjih ocenili v 3 študijah, ki so bile vse izvedene na azijsko-pacifiškem območju (CYD22 v Vietnamu, CYD28 v Singapurju in CYD47 v Indiji).

Izhodiščni GMT in GMT 28 dni po 3. odmerku pri osebah v starosti od 18 do 45 let so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 6: Imunogenost pri seropozitivnih dengo preiskovancih z endemičnih območij, starih od 18 do 45 let

Študija	N	Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
		GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)	GMT pred 1. injekcijo (95 % IZ)	GMT po 3. injekciji (95 % IZ)
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: število preiskovancev, za katere je bil na voljo titer protiteles za posamezni primarni cilj študije

Za dengo seropozitivne osebe so osebe, ki so imele izhodiščno titre na spodnji meji kvantifikacije ali nad njo proti vsaj enemu serotipu denge.

IZ: interval zaupanja.

CYD28: nizkoendemične države

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapur; CYD47: Indija

Premostitev učinkovitosti temelji na zgornjih dostopnih podatkih in celotnih rezultatih. Podatki o imunogenosti, ki so na voljo iz študij CYD14 in CYD15 pri odraslih v starosti od 18 do 45 let na endemičnih območjih, kažejo, da so GMT po 3. injekciji proti vsakemu od serotipov pri odraslih višji kot pri otrocih in mladostnikih. Zato se na endemičnih področjih pri odraslih pričakuje zaščitno delovanje, čeprav dejanski obseg učinkovitosti v primerjavi s tistim, ki so ga opazili na otrocih in mladostnikih, ni znan.

Dolgoročna persistenca protiteles

V študijah CYD14 in CYD15 so se pri preiskovancih v starosti 6 let ali več GMT ohranili do 5 let po 3. odmerku. Po 5 letih po tretji injekciji so bili GMT še vedno višji od GMT pred cepljenjem kljub zmanjšanju GMT proti vsem 4 serotipom v primerjavi z GMT po 3. odmerku. GMT so odvisni od starosti in izhodiščnega serološkega stanja glede denge.

Učinek obnovitvenega odmerka so ocenili po cepljenju s 3 odmerki pri preiskovancih v starosti od 9 do 50 let, ki so živeli na endemičnih območjih (študije CYD63, CYD64, CYD65). Po obnovitvenem odmerku niso opazili zvišanja titrov nevtralizacijskih protiteles ali pa je bilo zvišanje zmerno in prehodno. Obnovitveni učinek se je razlikoval med serotipi in med študijami. Mehanizmi in klinične posledice odsotnega ali le majhnega obnovitvenega učinka s cepivom Dengvaxia niso pojasnjeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

S cepivom Dengvaxia niso izvedli farmakokinetičnih študij.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, vključno z oceno lokalne tolerance, ter toksičnih učinkov na razvoj in reprodukcijo ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študija nevrotoksičnosti kaže, da cepivo CYD proti dengi ni nevrotoksično.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

esencialne aminokisline, vključno s fenilalaninom
neesencialne aminokisline
argininijev klorid
saharoza
trehaloza dihidrat
sorbitol (E420)
trometamol
sečnina
klorovodikova kislina in natrijev hidroksid za prilagoditev pH

Vehikel:

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva Dengvaxia se ne sme mešati z nobenimi drugimi cepivi ali zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom je treba cepivo Dengvaxia shranjevati v hladilniku (od 2 do 8 °C) in ga uporabiti v 6 urah.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji cepiva Dengvaxia glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Prašek (5 odmerkov) v viali (iz stekla tipa I) z zamaškom (halobutil) in snemno zaporko (aluminij, polipropilen) + 2,5 ml vehikla v viali (steklo tipa I) z zamaškom (halobutil) in snemno zaporko (aluminij, polipropilen).

Velikost pakiranja po 5.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Izogibati se je treba stiku z razkužili, ker lahko inaktivirajo viruse v cepivu.

Cepivo Dengvaxia je treba pred uporabo rekonstituirati.

Za rekonstitucijo cepiva Dengvaxia je treba ves vehikel (0,9 % raztopino natrijevega klorida), ki se nahaja v viali s 5 odmerki s temnosivo snemno zaporko, prenesti v vialo s 5 odmerki liofiliziranega praška in rjavo snemno zaporko; za prenos je treba uporabiti sterilno brizgo in iglo.

1. Za prenos vehikla uporabite sterilno brizgo in iglo.
2. Prenesite celotno vsebino vial z vehiklom (ki ima temnosivo snemno zaporko) v vialo, ki vsebuje prašek (in ima srednjerjavo snemno zaporko).
3. Rahlo vrtite vialo, dokler ni prašek povsem raztopljen.

Suspenzijo je treba pred injiciranjem pregledati. Po rekonstituciji je cepivo Dengvaxia bistra, brezbarvna tekočina, ki lahko vsebuje bele ali prosojne delce (endogenega izvora).

Po popolni raztopitvi je treba 0,5 ml odmerka rekonstituirane suspenzije potegniti v isto brizgo. Za odvzem vsakega od 5 odmerkov je treba uporabiti novo sterilno brizgo in iglo. Priporočena velikost igle za uporabo je 23G ali 25G.

Pred vsakim injiciranjem je treba rekonstituirano suspenzijo znova zavrteti.

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom je treba cepivo Dengvaxia uporabiti v 6 urah.

Delno uporabljene vial je treba shranjevati na temperaturi od 2 do 8 °C (v hladilniku) in zaščitene pred svetlobo.

Morebiti neuporabljene odmerke cepiva je po končanem cepljenju potrebno zavreči, ravno tako je potrebno cepivo zavreči, če je od rekonstitucije cepiva minilo več kot šest ur, odvisno kaj nastopi prej.

Delno uporabljeno vialo z več odmerki morate nemudoma zavreči, če:

- ni bil v celoti upoštevan sterilen odvzem odmerka.
- za rekonstitucijo ali odvzem vsakega od prejšnjih odmerkov nista bili uporabljeni nova sterilna brizga in igla.
- obstaja sum, da je delno uporabljena viala kontaminirana.
- obstajajo vidni dokazi kontaminacije, npr. spremenjen videz.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1338/005

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12 december 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 11 avgust 2023

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitve serije**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO

ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom cepiva Dengvaxia na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer bo cepivo Dengvaxia na trgu, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali cepivo Dengvaxia, imeli dostop oziroma prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike.

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- pri osebah, ki predhodno niso bile okužene z virusom denga, obstaja po cepljenju večje tveganje za hudo dengo in/ali dengo, ki zahteva sprejem v bolnišnico,
- zdravstveni delavci morajo pred cepljenjem dokumentirati predhodno okužbo z dengo, ki mora biti ugotovljena z laboratorijsko potrjeno anamnezo denga ali s serološkim testiranjem,
- zdravstveni delavci se morajo zavedati, da je treba uporabljati le teste, ki so na podlagi lokalne epidemiologije bolezni ustrezni glede specifičnosti in navzkrižne reaktivnosti,
- zdravstveni delavci morajo poznati zgodnje opozorilne znake denga.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Prašek (1 odmerek) in viali + 0,5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi z dvema ločenima iglama.

Prašek (1 odmerek) in viali + 0,5 ml v napolnjeni injekcijski brizgi.

Velikost pakiranja po 1 ali 10.

1. IME ZDRAVILA

Dengvaxia prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje napolnjeni injekcijski brizgi tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslABLjeno)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po rekonstituciji vsebuje en odmerek (0,5 ml) 4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀ vsakega serotipa himernega virusa rumene mrzlice denge (1, 2, 3 in 4) (živ, oslABLjen).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek: esencialne aminokisline, vključno s fenilalaninom, neesencialne aminokisline, argininijev klorid, saharoza, trehaloza dihidrat, sorbitol, trometamol, sečnina, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek (1 odmerek) in viali + 0,5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi z dvema ločenima iglama
Prašek (1 odmerek) in viali + 0,5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi

Velikost pakiranja po 1 ali 10

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba po rekonstituciji.

Pred uporabo in za navodila za rekonstitucijo preberite navodilo za uporabo.

Cepivo Dengvaxia rekonstituirajte s priloženim vehiklom.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte. Zaščitite pred svetlobo.
Po rekonstituciji uporabite takoj.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Cepivo Dengvaxia – prašek (1 odmerek) v viali

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dengvaxia prašek za injekcijo
tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslabiljeno)
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek
1 O

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Cepivo Dengvaxia – vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi (0,5 ml)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za rekonstitucijo cepiva Dengvaxia
NaCl (0,4 %)

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek – 0,5 ml
1 O

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Cepivo Dengvaxia – prašek (5 odmerkov) v viali + 2,5 ml vehikla v viali.****Velikost pakiranja po 5****1. IME ZDRAVILA**

Dengvaxia prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje v večodmernih vsebnikih tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslABLJENO)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po rekonstituciji vsebuje en odmerek (0,5 ml) 4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀ vsakega serotipa himernega virusa rumene mrzlice denge (1, 2, 3 in 4) (živo, oslABLJENO).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek: esencialne aminokisline, vključno s fenilalaninom, neesencialne aminokisline, argininijev klorid, saharoza, trehaloza dihidrat, sorbitol, trometamol, sečnina, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek (5 odmerkov) v viali + 2,5 ml vehikla v viali
Velikost pakiranja po 5.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba po rekonstituciji.

Pred uporabo in za navodila za rekonstitucijo preberite navodilo za uporabo.

Cepivo Dengvaxia rekonstituirajte s priloženim vehiklom.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte. Zaščitite pred svetlobo.

Po rekonstituciji uporabite v 6 urah, če je shranjeno na temperaturi od 2 do 8 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1338/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Cepivo Dengvaxia – prašek (5 odmerkov) v viali

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dengvaxia prašek za injekcijo
tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslajljeno)
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 odmerkov
5 O

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Cepivo Dengvaxia – vehikel v viali (2,5 ml)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za rekonstitucijo cepiva Dengvaxia
NaCl (0,9 %)

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 odmerkov – 2,5 mL
5 O

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Dengvaxia prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslابلjeno)

Preden vas ali vašega otroka cepijo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Cepivo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če vi ali vaš otrok opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Dengvaxia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok uporabili cepivo Dengvaxia
3. Kako uporabljati cepivo Dengvaxia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Dengvaxia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Dengvaxia in za kaj ga uporabljamo

Dengvaxia je cepivo, ki se uporablja za zaščito vas ali vašega otroka pred boleznijo, imenovano vročica denga, ki jo povzroča virus denge serotipov 1, 2, 3 in 4. To cepivo vsebuje različice teh 4 vrst virusov, ki pa so oslابلjeni, tako da ne morejo povzročiti bolezni.

Cepivo Dengvaxia je namenjeno odraslim, mladostnikom in otrokom (od 6. do 45. leta starosti) s predhodno okužbo z virusom denga potrjeno s testom (glejte tudi poglavji 2 in 3).

Cepivo Dengvaxia je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Kako cepivo deluje

Cepivo Dengvaxia spodbuja naravno telesno obrambo (imunski sistem) k tvorbi protiteles, ki pomagajo zaščititi pred virusi, ki povzročajo vročico denga, če jim bo morda telo izpostavljeno kdaj v prihodnosti.

Kaj je vročica denga?

Denga je virusna okužba, ki se prenaša s piki okuženih komarjev iz rodu Aedes. Virus se lahko z okužene osebe prenaša na druge ljudi s piki komarjev, in sicer približno 4 do 5 dni (in največ 12 dni) po tem, ko se pojavijo prvi simptomi. Denga se ne prenaša neposredno s človeka na človeka.

Bolezen povzroči simptome, med katerimi so zvišana telesna temperatura, glavobol, bolečine za očmi, bolečine v mišicah in sklepih, siljenje na bruhanje, bruhanje, otekle bezgavke in izpuščaj na koži. Simptomi po navadi trajajo od 2 do 7 dni. Dengo lahko imate tudi, ne da bi se vam pojavili kakšni simptomi (temu pravimo "asimptomatska bolezen").

Občasno je lahko denga tako huda, da je potrebno zdravljenje v bolnišnici, v redkih primerih lahko celo povzroči smrt. Huda oblika denge lahko povzroči močno zvišano telesno temperaturo in katerokoli od naslednjih težav: hude bolečine v trebuhu, stalno bruhanje, hitro dihanje, hudo krvavitev, krvavitev v želodcu, krvavitev iz dlesni, utrujenost, nemir, komo, napade krčev (podobne epileptičnim) in odpoved organov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok uporabili cepivo Dengvaxia

Da se boste prepričali, ali je cepivo Dengvaxia primerno za vas ali vašega otroka, morate zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povedati, če za vas ali vašega otroka velja kaj od spodaj naštetega. Če česa ne razumete, prosite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro za pojasnilo.

Ne uporabljajte cepiva Dengvaxia, če za vas ali vašega otroka velja kaj od naslednjega

- Veste, da ste alergični na učinkovine ali katero koli sestavino cepiva Dengvaxia (navedene v poglavju 6).
- Ste kdaj v preteklosti imeli alergijsko reakcijo po uporabi cepiva Dengvaxia. Med znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj, težko dihanje in otekanje obraza in jezika.
- Imate šibek imunski sistem (naravno telesno obrambo). To je lahko posledica genetske napake, ali okužbe z virusom HIV.
- Jemljete zdravila, ki vplivajo na imunski sistem (na primer kemoterapije ali veliki odmerki kortikosteroidov). Zdravnik ne bo uporabil cepiva Dengvaxia prej kot 4 tedne po koncu takšnega zdravljenja.
- Ste noseči ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če cepljena oseba pred tem še ni bila okužena z virusom denge, ima lahko večje tveganje za resnejšo obliko denge. To lahko vodi v hospitalizacijo, če vas bo kdaj v prihodnje pičil z dengo okužen komar. Preden dobite cepivo Dengvaxia, bodo zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra preverili, če ste bili vi ali vaš otrok že kdaj okuženi z virusom denge in vas opozorili, če bo potrebno testiranje.

Predn dobite cepivo Dengvaxia, morate zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro obvestiti, če vi ali vaš otrok:

- imate blago do zelo zvišano telesno temperaturo ali kakšno akutno bolezen. Cepiva Dengvaxia ne boste prejeli, dokler vi (ali vaš otrok) ne okrevate.
- ste kdaj po kakšnem cepljenju imeli kakšne zdravstvene težave. Zdravnik bo skrbno pretehtal tveganja in koristi cepljenja.
- ste kdaj omedleli zaradi injekcije. Po injiciranju z iglo, včasih pa že pred tem, se lahko (večinoma pri mladih ljudeh) pojavi omedlevica, včasih s padcem.
- ste kdaj imeli alergično reakcijo na lateks. Pokrovček konice na napolnjenih injekcijskih brizgah vsebuje naravno lateksno gumo, ki lahko povzroči alergijsko reakcijo.

Popotniki

Cepljenje ni priporočljivo, če niste nikoli živeli na območju, kjer se okužba z dengo pojavlja redno in nameravate le občasno potovati na območje, kjer se ta okužba pojavlja redno.

Pomembne informacije o zaščiti, ki jo zagotavlja cepivo

Tako kot za vsa cepiva tudi za cepivo Dengvaxia velja, da ne zaščiti nujno vsake cepljene osebe. Tudi po cepljenju morate še naprej skrbeti za zaščito pred piki komarjev.

Po cepljenju se morate posvetovati z zdravnikom, če menite, da ste se vi ali vaš otrok okužili z dengo in se vam pojavijo kateri od naslednjih simptomov: zelo zvišana telesna temperatura, hude bolečine v trebuhu, vztrajno bruhanje, hitro dihanje, krvavitev iz dlesni, utrujenost, nemir in kri v izbruhani vsebini.

Dodatni zaščitni ukrepi

Upoštevati morate previdnostne ukrepe za preprečitev pikov komarjev. To vključuje uporabo repelentov proti insektom, nošenje zaščitnih oblačil in uporabo mrež proti komarjem.

Mlajši otroci

Tega cepiva ne dajajte otrokom, mlajšim od 6 let, ker varnost in učinkovitost cepiva Dengvaxia v tej starostni skupini nista ugotovljeni.

Druga zdravila ali cepiva in cepivo Dengvaxia

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo cepivo ali zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika ali farmacevta obvestiti, če jemljete katera od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki vplivajo na naravno telesno obrambo (imunski sistem), na primer kemoterapija ali veliki odmerki kortikosteroidov. V tem primeru zdravnik ne bo uporabil cepiva Dengvaxia prej kot 4 tedne po koncu takšnega zdravljenja, kajti sicer cepivo Dengvaxia morda ne bi delovalo tako dobro.
- zdravila, imenovana "imunoglobulini", ali krvni izdelki, ki vsebujejo imunoglobuline, npr. kri ali plazma. V tem primeru zdravnik ne bo uporabil cepiva Dengvaxia vsaj 6 tednov, po možnosti pa 3 mesece po koncu zdravljenja, kajti sicer cepivo Dengvaxia morda ne bi delovalo tako dobro.

Cepivo Dengvaxia se lahko daje hkrati s cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju oziroma hkrati z rekombinantnimi cepivi proti humanemu papilomavirusu. V primeru injiciranja več kot enega cepiva hkrati je treba vsako cepivo injicirati na drugo mesto.

Nosečnost in dojenje

Ne uporabljajte cepiva Dengvaxia, če ste vi ali vaša hči noseči ali dojite. Če ste vi ali vaša hči:

- v rodni dobi, mora(te) uporabljati učinkovit način kontracepcije za preprečitev nosečnosti vsaj en mesec po vsakem odmerku cepiva Dengvaxia.
- menite, da ste vi (ali vaša hči) noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden uporabite cepivo Dengvaxia.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Cepivo Dengvaxia ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Cepivo Dengvaxia vsebuje fenilalanin, natrij in sorbitol

Cepivo Dengvaxia vsebuje 41 mikrogramov fenilalanina v enem 0,5-ml odmerku. Fenilalanin lahko škoduje osebam s fenilketonurijo. Fenilketonurija je redka genetska motnja, pri kateri se fenilalanin kopiči, ker ga telo ne more pravilno odstranjevati.

Cepivo Dengvaxia vsebuje manj kot 1mmol natrija (23 mg) na 0,5 ml odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Cepivo Dengvaxia vsebuje 9,38 miligramov sorbitola v enem 0,5-ml odmerku.

3. Kako uporabljati cepivo Dengvaxia

Predhodna okužba z dengo mora biti potrjena s testom, ki je zabeležen v zdravstveni dokumentaciji ali opravljen pred cepljenjem.

Cepivo Dengvaxia vam bo injiciral zdravnik ali medicinska sestra s podkožno (subkutano) injekcijo v nadlaket. Cepiva se ne sme injicirati v žilo.

Vi (ali vaš otrok) boste dobili 3 injekcije po 0,5 ml – eno na vsakih 6 mesecev.

- Prvi odmerek boste prejeli na izbrani ali načrtovani datum.
- Drugo injekcijo boste prejeli 6 mesecev po prvi injekciji.
- Tretjo injekcijo boste prejeli 6 mesecev po drugi injekciji.

Cepivo Dengvaxia je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Navodila za pripravo cepiva, ki so namenjena zdravnikom in zdravstvenim delavcem, so vključena na koncu tega navodila.

Če vi ali vaš otrok izpustite injekcijo cepiva Dengvaxia

- Če vi ali vaš otrok izpustite načrtovano injekcijo, bo zdravnik odložil, kdaj jo morate dobiti. Pomembno je, da vi ali vaš otrok glede nadaljnjih injekcij upoštevate navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.
 - Če pozabite na injekcijo ali ponjo ne morete priti ob predvidenem času, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega cepiva, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Dengvaxia neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resne alergijske (anafilaktične) reakcije

Če se kateri od teh simptomov pojavi potem, ko ste že zapustili prostor, kjer ste vi ali vaš otrok dobili injekcijo, **se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom:**

- težko dihanje
- pomodrelost jezika ali ustnic
- izpuščaji
- oteklost obraza ali žrela
- nizek krvni tlak, ki povzroči omotico ali omedlevico
- nenaden in resen občutek boleznin ali nelagodje s padcem krvnega tlaka, ki povzroči vrtooglavo in izgubo zavesti, hitro bitje srca in težko dihanje.

Ti znaki in simptomi (anafilaktična reakcija) se po navadi pojavijo kmalu po injekciji in medtem, ko ste vi ali vaš otrok še v ambulanti. Pojavijo se zelo redko po cepljenju s katerim koli cepivom (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 oseb).

Druge resne reakcije

Pri nekaterih ljudeh, ki pred cepljenjem niso bili okuženi z virusom denge, se lahko poveča možnost, da zbolijo za resnejšo obliko denge, zaradi katere je potreben sprejem v bolnišnico, če jih kdaj v prihodnje piči z dengo okužen komar. To povečano tveganje se večinoma lahko začne v tretjem letu po prvi injekciji.

Drugi neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so se v študijah pojavili pri otrocih, mladostnikih in odraslih. Večina neželenih učinkov se je pojavila v 3 dneh po injiciranju cepiva Dengvaxia.

Zelo pogosti: (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- glavobol
- bolečine v mišici (mialgija)
- splošno slabo počutje
- šibkost (astenija)
- reakcije na mestu injiciranja: bolečina in pordelost (eritem)
- zvišana telesna temperatura.

Pogosti: (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- reakcije na mestu injiciranja: podplutba (hematom), oteklost in srbenje (pruritus).

Občasni: (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- okužbe nosu ali žrela (okužbe zgornjih dihal)
- bolečine ali otekanje nosu ali grla (nazofaringitis)
- omotica
- vnetje žrela (orofaringealne bolečine)

- kašelj
- siljenje na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- izpuščaj na koži
- bolečine v vratu
- mrzlica
- zatrdelost kože na mestu injiciranja
- krvavitev na mestu injiciranja.

Zelo redki: (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 oseb)

- alergijske reakcije.

Dodatni neželeni učinki pri odraslih:

Občasni: (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- otekle bezgavke (limfadenopatija)
- suha usta
- bolečine v sklepih (artralgija)
- toplota na mestu injiciranja
- utrujenost.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih (od 6. do vključno 17. leta starosti):

Redki: (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 oseb)

- izcedek iz nosu (rinoreja)
- srbeč izpuščaj (urtikarija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega cepiva.

5. Shranjevanje cepiva Dengvaxia

Cepivo Dengvaxia shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva Dengvaxia ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Cepivo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po pripravi (rekonstituciji) s priloženim vehiklom je treba cepivo uporabiti v takoj.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Dengvaxia

- Po rekonstituciji en odmerek (0,5 ml) vsebuje 4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀* vsakega serotipa himernega virusa rumene mrzlice denge** (1, 2, 3 in 4) (živ, oslabljen).
* CCID₅₀: 50 % infekcijski odmerek v celični kulturi (CCID – Cell Culture Infectious Dose).
** Pridobljeno v celicah Vero s tehnologijo rekombinantne DNA. To cepivo vsebuje genetsko spremenjene organizme.
- Druge sestavine so: esencialne aminokisline, vključno s fenilalaninom, neesencialne aminokisline, argininijev klorid, saharoza, trehaloza dihidrat, sorbitol (E420), trometamol, sečnina, natrijev klorid, voda za injekcije in klorovodikova kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH.

Izgled cepiva Dengvaxia in vsebina pakiranja

Cepivo Dengvaxia je prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje. Cepivo Dengvaxia je na voljo kot viala z enim odmerkom in vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom (0,5 ml) z dvema ločenima iglama ali brez igle. Prašek in vehikel je treba pred uporabo zmešati skupaj.

Cepivo Dengvaxia je na voljo v pakiranjih po 1 ali 10. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Prašek je bel, homogen, liofiliziran prašek z možnim sprimkom na spodnji strani (lahko v obliki obročaste pogače).

Vehikel (0,4 % raztopina natrijevega klorida) je bistra in brezbarvna raztopina.

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom je cepivo Dengvaxia bistra, brezbarvna tekočina, ki lahko vsebuje bele ali prosojne delce.

Imetnik dovoljenja za promet:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec:

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne [{MM/LLLL}].

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

- Tako kot velja za vsa cepiva za injiciranje, morata biti vedno takoj na voljo ustrezno medicinsko zdravljenje in nadzor za primer, da se po uporabi cepiva Dengvaxia pojavi anafilaktična reakcija.
- Cepiva Dengvaxia se ne sme mešati z drugimi zdravili ali cepivi v isti brizgi.
- Cepiva Dengvaxia se ne sme v nobenem primeru injicirati intravaskularno.
- Imunizacijo je treba opraviti s subkutanim (s.c.) injiciranjem, po možnosti v nadlaket v predelu deltoidne mišice.
- Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. Vpeljani morajo biti postopki za preprečitev poškodb zaradi padcev in za obvladovanje reakcij s sinkopo.

Rekonstitucija in ravnanje z enoodmernim pakiranjem

Cepivo Dengvaxia je treba pred uporabo rekonstituirati.

Za rekonstitucijo cepiva Dengvaxia je treba ves vehikel (0,4 % raztopina natrijevega klorida), ki se nahaja v modro označeni napolnjeni injekcijski brizgi, prenesti v vialo z liofiliziranim praškom in rumenkasto zeleno snemno zaporko.

1. Za prenos vehikla namestite sterilno iglo na napolnjeno injekcijsko brizgo. Iglo je treba čvrsto namestiti na brizgo in jo zasukati za četrto obrato.
2. Prenesite celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge v vialo, ki vsebuje prašek.
3. Rahlo vrtite, dokler ni prašek povsem raztopljen.

Suspenzijo je treba pred injiciranjem pregledati. Po rekonstituciji je cepivo Dengvaxia bistra, brezbarvna tekočina, ki lahko vsebuje bele ali prosojne delce (endogenega izvora).

Po popolni raztopitvi je treba 0,5 ml odmerka rekonstituirane suspenzije potegniti v isto brizgo. Za injiciranje je treba na brizgo namestiti novo sterilno iglo.

Izogibati se je treba stiku z razkužili, ker lahko inaktivirajo viruse v cepivu.

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom je treba cepivo Dengvaxia uporabiti takoj.

Vse neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi

Navodilo za uporabo

Dengvaxia prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje v večodmernih vsebnikih tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslajeno)

Preden vas ali vašega otroka cepijo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Cepivo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če vi ali vaš otrok opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Dengvaxia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok uporabili cepivo Dengvaxia
3. Kako uporabljati cepivo Dengvaxia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Dengvaxia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Dengvaxia in za kaj ga uporabljamo

Dengvaxia je cepivo, ki se uporablja za zaščito vas ali vašega otroka pred boleznijo, imenovano vročica denga, ki jo povzroča virus denga serotipov 1, 2, 3 in 4. To cepivo vsebuje različice teh 4 vrst virusov, ki pa so oslajeni, tako da ne morejo povzročiti bolezni.

Cepivo Dengvaxia je namenjeno odraslim, mladostnikom in otrokom (od 6. do 45. leta starosti) s predhodno okužbo z virusom denga potrjeno s testom (glejte tudi poglavji 2 in 3).

Cepivo Dengvaxia je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Kako cepivo deluje

Cepivo Dengvaxia spodbuja naravno telesno obrambo (imunski sistem) k tvorbi protiteles, ki pomagajo zaščititi pred virusi, ki povzročajo vročico denga, če jim bo morda telo izpostavljeno kdaj v prihodnosti.

Kaj je vročica denga?

Denga je virusna okužba, ki se prenaša s piki okuženih komarjev iz rodu Aedes. Virus se lahko z okužene osebe prenaša na druge ljudi s piki komarjev, in sicer približno 4 do 5 dni (in največ 12 dni) potem, ko se pojavijo prvi simptomi. Denga se ne prenaša neposredno s človeka na človeka.

Bolezen povzroči simptome, med katerimi so zvišana telesna temperatura, glavobol, bolečine za očmi, bolečine v mišicah in sklepih, siljenje na bruhanje, bruhanje, otekle bezgavke in izpuščaj na koži. Simptomi po navadi trajajo od 2 do 7 dni. Denga lahko imate tudi, ne da bi se vam pojavili kakšni simptomi (temu pravimo "asimptomatska bolezen").

Občasno je lahko denga tako huda, da je potrebno zdravljenje v bolnišnici, v redkih primerih lahko celo povzroči smrt. Huda oblika denga lahko povzroči močno zvišano telesno temperaturo in katerokoli od naslednjih težav: hude bolečine v trebuhu, stalno bruhanje, hitro dihanje, hudo krvavitev, krvavitev v želodcu, krvavitev iz dlesni, utrujenost, nemir, komo, napade krčev (podobne epileptičnim) in odpoved organov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok uporabili cepivo Dengvaxia

Da se boste prepričali, ali je cepivo Dengvaxia primerno za vas ali vašega otroka, morate zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povedati, če za vas ali vašega otroka velja kaj od spodaj naštetega. Če česa ne razumete, prosite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro za pojasnilo.

Ne uporabljajte cepiva Dengvaxia, če za vas ali vašega otroka velja kaj od naslednjega

- Veste, da ste alergični na učinkovine ali katero koli sestavino cepiva Dengvaxia (navedene v poglavju 6).
- Ste kdaj v preteklosti imeli alergijsko reakcijo po uporabi cepiva Dengvaxia. Med znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj, težko dihanje in otekanje obraza in jezika.
- Imate šibek imunski sistem (naravno telesno obrambo). To je lahko posledica genetske napake, ali okužbe z virusom HIV.
- Jemljete zdravila, ki vplivajo na imunski sistem (na primer kemoterapije ali veliki odmerki kortikosteroidov). Zdravnik ne bo uporabil cepiva Dengvaxia prej kot 4 tedne po koncu takšnega zdravljenja.
- Ste noseči ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če cepljena oseba pred tem še ni bila okužena z virusom denge, ima lahko večje tveganje za resnejšo obliko denge. To lahko vodi v hospitalizacijo, če vas bo kdaj v prihodnje pičil z dengo okužen komar. Preden dobite cepivo Dengvaxia, bodo zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra preverili, če ste bili vi ali vaš otrok že kdaj okuženi z virusom denge in vas opozorili, če bo potrebno testiranje.

Predn dobite cepivo Dengvaxia, morate zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro obvestiti, če vi ali vaš otrok:

- imate blago do zelo zvišano telesno temperaturo ali kakšno akutno bolezen. Cepiva Dengvaxia ne boste prejeli, dokler vi (ali vaš otrok) ne okrevate.
- ste kdaj po kakšnem cepljenju imeli kakšne zdravstvene težave. Zdravnik bo skrbno pretehtal tveganja in koristi cepljenja.
- ste kdaj omedleli zaradi injekcije. Po injiciranju z iglo, včasih pa že pred tem, se lahko (večinoma pri mladih ljudeh) pojavi omedlevica, včasih s padcem.

Popotniki

Cepljenje ni priporočljivo, če nikoli niste živeli na območju, kjer se okužba z dengo pojavlja redno in nameravate le občasno potovati na območje, kjer se ta okužba pojavlja redno.

Pomembne informacije o zaščiti, ki jo zagotavlja cepivo

Tako kot za vsa cepiva tudi za cepivo Dengvaxia velja, da ne zaščiti nujno vsake cepljene osebe. Tudi po cepljenju morate še naprej skrbeti za zaščito pred piki komarjev.

Po cepljenju se morate posvetovati z zdravnikom, če menite, da ste se vi ali vaš otrok okužili z dengo in se vam pojavijo kateri od naslednjih simptomov: zelo zvišana telesna temperatura, hude bolečine v trebuhu, vztrajno bruhanje, hitro dihanje, krvavitev iz dlesni, utrujenost, nemir in kri v izbruhani vsebini.

Dodatni zaščitni ukrepi

Upoštevati morate previdnostne ukrepe za preprečitev pikov komarjev. To vključuje uporabo repelentov proti insektom, nošenje zaščitnih oblačil in uporabo mrež proti komarjem.

Mlajši otroci

Tega cepiva ne dajajte otrokom, mlajšim od 6 let, ker varnost in učinkovitost cepiva Dengvaxia v tej starostni skupini nista ugotovljeni.

Druga zdravila ali cepiva in cepivo Dengvaxia

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo cepivo ali zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika ali farmacevta obvestiti, če jemljete katera od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki vplivajo na naravno telesno obrambo (imunski sistem), na primer kemoterapija ali veliki odmerki kortikosteroidov. V tem primeru zdravnik ne bo uporabil cepiva Dengvaxia prej kot 4 tedne po koncu takšnega zdravljenja, kajti sicer cepivo Dengvaxia morda ne bi delovalo tako dobro.
- zdravila, imenovana "imunoglobulini", ali krvni izdelki, ki vsebujejo imunoglobuline, npr. kri ali plazma. V tem primeru zdravnik ne bo uporabil cepiva Dengvaxia vsaj 6 tednov, po možnosti pa 3 mesece po koncu zdravljenja, kajti sicer cepivo Dengvaxia morda ne bi delovalo tako dobro.

Cepivo Dengvaxia se lahko daje hkrati s cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju oziroma hkrati z rekombinantnimi cepivi proti humanemu papilomavirusu. V primeru injiciranja več kot enega cepiva hkrati je treba vsako cepivo injicirati na drugo mesto.

Nosečnost in dojenje

Ne uporabljajte cepiva Dengvaxia, če ste vi ali vaša hči noseči ali dojite. Če ste vi ali vaša hči:

- v rodni dobi, mora(te) uporabljati učinkovit način kontracepcije za preprečitev nosečnosti vsaj en mesec po vsakem odmerku cepiva Dengvaxia.
- menite, da ste vi (ali vaša hči) noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden uporabite cepivo Dengvaxia.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Cepivo Dengvaxia ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Cepivo Dengvaxia vsebuje fenilalanin, natrij in sorbitol

Cepivo Dengvaxia vsebuje 8 mikrogramov fenilalanina v enem 0,5-ml odmerku. Fenilalanin lahko škoduje osebam s fenilketonurijo. Fenilketonurija je redka genetska motnja, pri kateri se fenilalanin kopiči, ker ga telo ne more pravilno odstranjevati.

Cepivo Dengvaxia vsebuje manj kot 1mmol natrija (23 mg) na 0,5 ml odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Cepivo Dengvaxia vsebuje 1,76 miligramov sorbitola v enem 0,5-ml odmerku.

3. Kako uporabljati cepivo Dengvaxia

Predhodna okužba z dengo mora biti potrjena s testom, ki je zabeležen v zdravstveni dokumentaciji ali opravljen pred cepljenjem.

Cepivo Dengvaxia vam bo injiciral zdravnik ali medicinska sestra s podkožno (subkutano) injekcijo v nadlaket. Cepiva se ne sme injicirati v žilo.

Vi (ali vaš otrok) boste dobili 3 injekcije po 0,5 ml – eno na vsakih 6 mesecev.

- Prvi odmerek boste prejeli na izbrani ali načrtovani datum.
- Drugo injekcijo boste prejeli 6 mesecev po prvi injekciji.
- Tretjo injekcijo boste prejeli 6 mesecev po drugi injekciji.

Cepivo Dengvaxia je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Navodila za pripravo cepiva, ki so namenjena zdravnikom in zdravstvenim delavcem, so vključena na koncu tega navodila.

Če vi ali vaš otrok izpustite injekcijo cepiva Dengvaxia

- Če vi ali vaš otrok izpustite načrtovano injekcijo, bo zdravnik odložil, kdaj jo morate dobiti. Pomembno je, da vi ali vaš otrok glede nadaljnjih injekcij upoštevate navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.
 - Če pozabite na injekcijo ali ponjo ne morete priti ob predvidenem času, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega cepiva, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Dengvaxia neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resne alergijske (anafilaktične) reakcije

Če se kateri od teh simptomov pojavi potem, ko ste že zapustili prostor, kjer ste vi ali vaš otrok dobili injekcijo, **se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom:**

- težko dihanje
- pomodrelost jezika ali ustnic
- izpuščaji
- oteklost obraza ali žrela
- nizek krvni tlak, ki povzroči omotico ali omedlevico
- nenaden in resen občutek boleznin ali nelagodje s padcem krvnega tlaka, ki povzroči vrtooglavo in izgubo zavesti, hitro bitje srca in težko dihanje.

Ti znaki in simptomi (anafilaktična reakcija) se po navadi pojavijo kmalu po injekciji in medtem, ko ste vi ali vaš otrok še v ambulantni. Pojavijo se zelo redko po cepljenju s katerim koli cepivom (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 oseb).

Druge resne reakcije

Pri nekaterih ljudeh, ki pred cepljenjem niso bili okuženi z virusom denge, se lahko poveča možnost, da zbolijo za resnejšo obliko denge, zaradi katere je potreben sprejem v bolnišnico, če jih kdaj v prihodnje piči z dengo okužen komar. To povečano tveganje se večinoma lahko začne v tretjem letu po prvi injekciji.

Drugi neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so se v študijah pojavili pri otrocih, mladostnikih in odraslih. Večina neželenih učinkov se je pojavila v 3 dneh po injiciranju cepiva Dengvaxia.

Zelo pogosti: (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- glavobol
- bolečine v mišici (mialgija)
- splošno slabo počutje
- šibkost (astenija)
- reakcije na mestu injiciranja: bolečina in pordelost (eritem)
- zvišana telesna temperatura.

Pogosti: (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- reakcije na mestu injiciranja: podplutba (hematom), oteklost in srbenje (pruritus).

Občasni: (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- okužbe nosu ali žrela (okužbe zgornjih dihal)
- bolečine ali otekanje nosu ali grla (nazofaringitis)
- omotica
- vnetje žrela (orofaringealne bolečine)

- kašelj
- siljenje na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- izpuščaj na koži
- bolečine v vratu
- mrzlica
- zatrdelost kože na mestu injiciranja
- krvavitev na mestu injiciranja.

Zelo redki: (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 oseb)

- alergijske reakcije.

Dodatni neželeni učinki pri odraslih:

Občasni: (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- otekle bezgavke (limfadenopatija)
- suha usta
- bolečine v sklepih (artralgija)
- toplota na mestu injiciranja
- utrujenost.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih (od 6. do vključno 17. leta starosti):

Redki: (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 oseb)

- izcedek iz nosu (rinoreja)
- srbeč izpuščaj (urtikarija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega cepiva.

5. Shranjevanje cepiva Dengvaxia

Cepivo Dengvaxia shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva Dengvaxia ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Cepivo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po pripravi (rekonstituciji) s priloženim vehiklom je treba cepivo uporabiti v 6 urah, če je shranjeno na temperaturi od 2 do 8 °C (tj. v hladilniku) in zaščiteno pred svetlobo.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Dengvaxia

- Po rekonstituciji en odmerek (0,5 ml) vsebuje 4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀* vsakega serotipa himernega virusa rumene mrzlice denge** (1, 2, 3 in 4) (živ, oslabljen).
* CCID₅₀: 50 % infekcijski odmerek v celični kulturi (CCID – Cell Culture Infectious Dose).
** Pridobljeno v celicah Vero s tehnologijo rekombinantne DNA. To cepivo vsebuje genetsko spremenjene organizme.
- Druge sestavine so: esencialne aminokisline, vključno s fenilalaninom, neesencialne aminokisline, argininijev klorid, saharoza, trehaloza dihidrat, sorbitol (E420), trometamol, sečnina, natrijev klorid, voda za injekcije in klorovodikova kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH.

Izgled cepiva Dengvaxia in vsebina pakiranja

Cepivo Dengvaxia je prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje. Cepivo Dengvaxia je na voljo kot prašek v viali s 5 odmerki in vehikel v viali s 5 odmerki (2,5 ml). Prašek in vehikel je treba pred uporabo zmešati skupaj.

Cepivo Dengvaxia je na voljo v pakiranjih po 5 (viale s cepivom in vehiklom v isti škatli).

Prašek je bel, homogen, liofiliziran prašek z možnim sprimkom na spodnji strani (lahko v obliki obročaste pogače).

Vehikel (0,9 % raztopina natrijevega klorida) je bistra, brezbarvna raztopina.

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom je cepivo Dengvaxia bistra, brezbarvna tekočina, ki lahko vsebuje bele ali prosojne delce.

Imetnik dovoljenja za promet:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec:

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne [{MM/LLLL}].

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

- Tako kot velja za vsa cepiva za injiciranje, morata biti vedno takoj na voljo ustrezno medicinsko zdravljenje in nadzor za primer, da se po uporabi cepiva Dengvaxia pojavi anafilaktična reakcija.
- Cepiva Dengvaxia se ne sme mešati z drugimi zdravili ali cepivi v isti brizgi.
- Cepiva Dengvaxia se ne sme v nobenem primeru injicirati intravaskularno.
- Imunizacijo je treba opraviti s subkutanim (s.c.) injiciranjem, po možnosti v nadlaket v predelu deltoidne mišice.
- Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. Vpeljani morajo biti postopki za preprečitev poškodb zaradi padcev in za obvladovanje reakcij s sinkopo.

Rekonstitucija in ravnanje z večodmernim pakiranjem

Cepivo Dengvaxia je treba pred uporabo rekonstituirati.

Za rekonstitucijo cepiva Dengvaxia je treba ves vehikel (0,9 % raztopina natrijevega klorida), ki se nahaja v viali s 5 odmerki s temnosivo snemno zaporko, prenesti v vialo s 5 odmerki liofiliziranega praška in rjavo snemno zaporko; za prenos je treba uporabiti sterilno brizgo in iglo.

1. Za prenos vehikla uporabite sterilno brizgo in iglo.
2. Prenesite celotno vsebino vial z vehiklom (ki ima temnosivo snemno zaporko) v vialo, ki vsebuje prašek (in ima rjavo snemno zaporko).
3. Rahlo vrtite, dokler ni prašek raztopljen.

Suspenzijo je treba pred uporabo pregledati. Po rekonstituciji je cepivo Dengvaxia bistra, brezbarvna tekočina, ki lahko vsebuje bele ali prosojne delce (endogenega izvora).

Potem, ko je povsem raztopljeno, je treba 0,5-ml odmerek rekonstituirane suspenzije potegniti v sterilno brizgo. Za odvzem vsakega od 5 odmerkov je treba uporabiti novo sterilno brizgo in iglo. Priporočena velikost igle za uporabo je 23G ali 25G.

Pred vsakim injiciranjem je treba rekonstituirano suspenzijo znova zavrteti.

Izogibati se je treba stiku z razkužili, ker lahko inaktivirajo viruse v cepivu.

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom je treba cepivo Dengvaxia uporabiti v 6 urah.

Delno uporabljene vial z več odmerki je treba shranjevati na temperaturi od 2 do 8 °C (tj. v hladilniku) in zaščitene pred svetlobo.

Vse morebiti neuporabljene odmerke cepiva je treba zavreči po končanem cepljenju ali v 6 urah po rekonstituciji, kar nastopi prej.

Delno uporabljeno vialo z več odmerki morate nemudoma zavreči, če:

- ni bil v celoti upoštevan sterilni odvzem odmerka.
- za rekonstitucijo ali odvzem vsakega od prejšnjih odmerkov nista bili uporabljeni nova sterilna brizga in igla.
- obstaja sum, da je delno uporabljena viala kontaminirana.
- obstajajo vidni dokazi kontaminacije, npr. spremenjen videz.

Vse neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.