

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Ten produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Czterowalentna szczepionka przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

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

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

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: (patrz punkt 4.4)

Fenyloalanina.....41 mikrogramów

Sorbitol.....9,38 miligramów

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

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

Rozpuszczalnik jest klarownym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Dengvaxia jest wskazana w zapobieganiu gorączce denga wywoływanej przez wirus gorączki denga serotypów 1, 2, 3 i 4 u osób w wieku od 9 do 45 lat, z wcześniejszym zakażeniem dowolnym serotypem wirusa gorączki denga i mieszkających na obszarach endemicznych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Szczepionkę Dengvaxia należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i dorośli w wieku od 9 do 45 lat

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

Dzieci w innym wieku

Szczepionki Dengvaxia nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 9 lat (patrz punkt 4.8).

Dane z okresu długotrwałej obserwacji pod kątem bezpieczeństwa stosowania wykazały zwiększone ryzyko zachorowania na gorączkę denga wymagającą hospitalizacji, w tym gorączkę denga o ciężkim przebiegu klinicznym, u zaszczepionych dzieci w wieku od 2 do 8 lat, które nie przebyły zakażenia wirusem tej choroby w przeszłości. Dostępne dane nie są wystarczające, żeby potwierdzić bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci w wieku poniżej 9 lat, wcześniej zakażonych wirusem gorączki denga.

Sposób podawania

Przed szczepieniem należy potwierdzić wcześniejsze zakażenie wirusem gorączki denga za pomocą wywiadu chorobowego potwierdzonego dokumentacją laboratoryjną lub poprzez odpowiednio zwalidowany test serologiczny (patrz punkt 4.4).

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

Nie wstrzykiwać donaczyniowo.

Instrukcja rekonstytucji szczepionki Dengvaxia przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub po wcześniejszym podaniu szczepionki Dengvaxia lub szczepionki zawierającej te same składniki.
- Osoby z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności komórkowej, w tym stosujące leczenie immunosupresyjne, takie jak chemioterapia lub kortykosteroidy ogólnie w wysokich dawkach (np. prednizon w dawce 20 mg lub 2 mg/kg mc. przez 2 lub więcej tygodni) w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem.
- Osoby z objawowym zakażeniem wirusem HIV lub z bezobjawowym zakażeniem wirusem HIV, jeśli występują dowody na upośledzenie odporności.
- Kobiety w ciąży (patrz punkt 4.6).
- Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ochrona

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby, które nie były zakażone wirusem gorączki denga lub osoby o nieznanym statusie zakażenia wirusem gorączki denga w przeszłości

Nie należy podawać szczepionki osobom, które nie przebyły w przeszłości zakażenia wirusem gorączki denga lub osobom o nieznanym statusie zakażenia, ponieważ w trakcie długotrwałej obserwacji w ramach badań klinicznych stwierdzono u takich osób zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu gorączki denga i występowanie klinicznie ciężkiej postaci gorączki denga (głównie gorączki krwotocznej denga stopnia 1 lub 2) (patrz punkt 4.8).

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

Osoby podróżujące

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności i skuteczności szczepienia osób mieszkających w obszarach nieendemicznych i podróżujących do obszarów endemicznych, nie zaleca się stosowania szczepionki u tych osób.

Ogniska zachorowań

Szczepionki Dengvaxia nie należy stosować w związku z ogniskami zachorowań na gorączkę denga w obszarach nieendemicznych.

Inne przypadki

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

Szczepienie należy poprzedzić zebraniem wywiadu chorobowego (z uwzględnieniem w szczególności przebytych szczepień i ewentualnych działań niepożądanych, które wystąpiły po szczepieniu).

Należy zawsze zapewnić właściwe leczenie i nadzór medyczny na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

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

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

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

Szczepionki Dengvaxia nie wolno w żadnym przypadku wstrzykiwać donaczyniowo.

Dengvaxia zawiera fenyloalaninę, sól i sorbitol

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

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

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

Identyfikowalność

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Ponieważ nie są dostępne dane dotyczące równoczesnego podawania szczepionki Dengvaxia z innymi szczepionkami w populacji osób w wieku 9 i więcej lat, nie zaleca się równoczesnego podawania szczepionki Dengvaxia z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w okresie co najmniej jednego miesiąca po każdej dawce.

Karmienie piersią

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

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

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

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem szczepionki na płodność.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U osób w wieku od 9 do 45 lat najczęściej zgłaszanymi reakcjami, niezależnie od poziomu przeciwciał przeciw wirusowi gorączki denga przed zaszczepieniem, były ból głowy (54%), ból w miejscu wstrzyknięcia (49%), złe samopoczucie (44%), ból mięśni (43%), osłabienie (34%) i gorączka (16%).

Działania niepożądane występowały w ciągu 3 dni po szczepieniu, z wyjątkiem gorączki, która pojawiła się w ciągu 14 dni od wstrzyknięcia. Działania niepożądane wykazywały na ogół nasilenie łagodne lub umiarkowane i cechowały się krótkim czasem trwania (0 – 3 dni).

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

Bardzo rzadko zgłaszano reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne.

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

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono według następujących kategorii częstości występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: od $\geq 1/100$ do $< 1/10$

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

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

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Działania niepożądane udokumentowane w ciągu 28 dni po dowolnym wstrzyknięciu w trakcie badań klinicznych u osób w wieku od 9 do 45 lat, w podgrupie uczestników z ocenianą reaktogennością, liczącą 1306 dorosłych i 3067 dzieci, a także działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono w **Tabeli 1** w odniesieniu do dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 17 lat i w **Tabeli 2** w odniesieniu do dorosłych w wieku od 18 do 45 lat.

Tabela 1: Działania niepożądane z badań klinicznych i zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu u dzieci (w wieku od 9 do 17 lat)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	Zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Rzadko	Zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Ból w obrębie jamy ustnej i gardła Kaszel Katar
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka
	Rzadko	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni
	Rzadko	Ból szyi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia Złe samopoczucie Osłabienie Gorączka
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, obrzęk,)
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (krwiak, świąd) Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia,

* Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych.

Tabela 2: Działania niepożądane z badań klinicznych i zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu u dorosłych (w wieku od 18 do 45 lat)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Ból w obrębie jamy ustnej i gardła Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności Suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka Uogólniona wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni
	Niezbyt często	Ból szyi Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia Złe samopoczucie Osłabienie
	Często	Gorączka Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień, krwiak, obrzęk, świąd)
	Niezbyt często	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Zwiększone ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia Dreszcze Zmęczenie

* Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych.

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

W analizie eksploracyjnej długoterminowej obserwacji po pierwszym wstrzyknięciu szczepionki w ramach trzech badań skuteczności, u osób zaszczepionych, które nie przebyły zakażenia wirusem gorączki denga stwierdzono zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu gorączki denga, w tym gorączki denga o ciężkim przebiegu klinicznym (przede wszystkim gorączki krwotocznej denga stopnia 1 lub 2 [WHO 1997]). W ciągu 6 lat, u uczestników badań, którzy nie przebyli zakażenia wirusem gorączki denga, ryzyko wystąpienia gorączki denga o ciężkim przebiegu wzrasta 2,41 razy (95% CI: 0,50; 11,75) u osób w wieku od 9 do 16 lat zaszczepionych szczepionką Dengvaxia w porównaniu do osób niezaszczepionych w tej samej grupie wiekowej. Oszacowano, że u uczestników badań w wieku 9 lub więcej lat, w trakcie 6 lat obserwacji po szczepieniu może wystąpić około 5 dodatkowych przypadków hospitalizacji z powodu gorączki denga lub 3 dodatkowe przypadki ciężkiej gorączki denga na 1000 zaszczepionych osób bez przebytego zakażenia wirusem gorączki denga. Dane szacunkowe z analizy długookresowej wskazują na to, że zwiększenie ryzyka pojawia się głównie w trakcie trzeciego roku po pierwszym wstrzyknięciu.

Takiego zwiększenia ryzyka nie obserwowano u osób, które były w przeszłości zakażone wirusem gorączki denga – oszacowano, że w tej grupie można było zapobiec 16 przypadkom hospitalizacji z powodu gorączki denga lub 4 przypadkom ciężkiej gorączki denga na 1000 osób zaszczepionych, w okresie 6 lat obserwacji od pierwszego wstrzyknięcia.

Oszacowanie opisane powyżej dla okresu 6 lat pochodzi z danych uzyskanych w kluczowych badaniach klinicznych w krajach o szczególnej seroprewalencji gorączki denga i kontekście epidemiologicznym. Nie należy odnosić tych danych do innych regionów o odmiennej seroprewalencji i sytuacji epidemiologicznej.

d. Dzieci i młodzież

Dane dotyczące dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 17 lat

U dzieci i młodzieży gorączka była obserwowana z większą częstością (bardzo często) niż u dorosłych (często).

Pokrzywka (niezbyt często) była zgłaszana wyłącznie u pacjentów w wieku od 9 do 17 lat (żadnego takiego przypadku nie odnotowano u dorosłych).

Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 9 lat, tj. w wieku, w którym stosowanie szczepionki nie jest wskazane

Podgrupa uczestników badań w wieku poniżej 9 lat objętych badaniami reaktogenności obejmowała 2960 dzieci, w tym 1287 dzieci w wieku poniżej 2 lat, 905 dzieci w wieku od 2 do 5 lat i 768 dzieci w wieku od 6 do 8 lat.

U dzieci w wieku od 2 do 8 lat, w porównaniu z dziećmi w wieku powyżej 9 lat, częściej (częstość: bardzo często) zgłaszano rumień i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia i opisywano dodatkowe zdarzenia niepożądane (częstość: niezbyt często): krwotok w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie apetytu i wymioty.

Dane z długotrwałej obserwacji pod względem bezpieczeństwa obejmującej dzieci w wieku od 2 do 8 lat, które nie przebyły zakażenia wirusem gorączki denga w przeszłości, wykazały zwiększone ryzyko zachorowania na gorączkę denga wymagającą hospitalizacji, w tym gorączkę denga o ciężkim przebiegu klinicznym u zaszczepionych dzieci, w porównaniu do dzieci niezaszczepionych.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BX/ jeszcze nie przydzielony

1. Mechanizm działania

Szczepionka Dengvaxia zawiera żywe atenuowane wirusy. Po podaniu szczepionki, wirusy namnażają się lokalnie i powodują produkcję przeciwciał neutralizujących oraz wywołują komórkową odpowiedź

immunologiczną przeciw czterem serotypom wirusa gorączki denga (szczegółowe dane przedstawiono poniżej w podpunkcie 3 „Immunogenność”).

2. Skuteczność kliniczna

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

Grupę kontrolną w badaniach dotyczących gorączki denga stanowiły osoby, które otrzymały co najmniej jedno wstrzyknięcie szczepionki placebo lub szczepionki porównawczej.

W badaniu fazy IIb, łącznie 4002 osoby w wieku od 4 do 11 lat, zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej szczepionkę Dengvaxia lub do grupy kontrolnej, niezależnie od wcześniejszego zakażenia wirusem gorączki denga. Skuteczność szczepionki u osób w wieku od 9 do 11 lat oceniano u 1554 osób (1032 osób w grupie otrzymującej szczepionkę i 522 osób w grupie kontrolnej).

W 2 kluczowych badaniach fazy III (CYD14 i CYD15), łącznie około 31 000 osób w wieku od 2 do 16 lat losowo przydzielono do grupy otrzymującej szczepionkę Dengvaxia lub placebo, niezależnie od wcześniejszego zakażenia wirusem gorączki denga. Skuteczność u osób w wieku 9 lat i starszych została oceniona u 17 230 osób otrzymujących szczepionkę Dengvaxia (3316 osób w badaniu CYD14 i 13 914 osób w badaniu CYD15) oraz 8596 osób otrzymujących placebo (1656 osób w badaniu CYD14 i 6940 osób w badaniu CYD15).

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

Skuteczność została oceniona w fazie aktywnej trwającej 25 miesięcy, w której monitorowanie zostało zaplanowane w celu zwiększenia wykrywalności wszystkich przypadków objawowej gorączki denga potwierdzonej wirusologicznie (VCD), niezależnie od stopnia nasilenia. Czynne monitorowanie przypadków objawowej gorączki denga wdrożono w dniu pierwszego wstrzyknięcia i kontynuowano do końca okresu obserwacji, trwającego co najmniej 13 miesięcy po trzecim wstrzyknięciu. W związku z tym, ta faza obejmuje pierwszorzędowy punkt końcowy - okres obserwacji rozpoczynający się 28 dni po trzecim wstrzyknięciu szczepionki trwający do końca fazy aktywnej.

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

Analizy eksploracyjne skuteczności szczepionki zgodnie z wyjściowym (przed pierwszym wstrzyknięciem) poziomem przeciwciał przeciw wirusowi gorączki denga mierzonym za pomocą testu neutralizacji na płytkach (test PRNT50) zostały przeprowadzone w podgrupie pacjentów z ocenianą immunogennością obejmującej po 2000 osób w badaniach CYD14 i CYD15 oraz 300 osób w badaniu CYD23. Spośród 2930 osób w wieku od 9 do 16 lat w tej podgrupie (około 80%), wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, 1974 osób otrzymało szczepionkę (901 uczestników w badaniu CYD14 i 1073 w CYD15) oraz 956 uczestników, którzy otrzymali placebo (444 w CYD14 i 512 w CYD15) (patrz również podpunkt 3.)

2.1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat w obszarach endemicznych, dowolny wyjściowy poziom przeciwciał

Wyniki dotyczące skuteczności szczepionki (ang. *vaccine efficacy*, VE) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (występowanie przypadków objawowego VCD w trakcie 12-

miesięcznego okresu rozpoczynającego się 28 dni po trzecim wstrzyknięciu) u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat (dowolny wyjściowy poziom przeciwciał) przedstawiono w **Tabeli 3** uwzględniającej badania CYD14, CYD15 i CYD23.

Tabela 3: Skuteczność szczepionki w zapobieganiu przypadkom objawowej VCD, powodowanej przez dowolny z 4 serotypów, w 12-miesięcznym okresie rozpoczynającym się 28 dni po trzecim wstrzyknięciu, u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat (dowolny wyjściowy poziom przeciwciał).

	CYD14		CYD15		CYD23		Połączone populacje CYD14+CYD15		Połączone populacje * CYD14+CYD15+CYD23	
	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna
Liczba przypadków / osobo lata	34/3199	55/1585	185/12458	236/6157	6/1033	10/514	219/15657	291/7742	225/16690	301/8256
VE % (95%CI)	69,4 (52,2; 80,6)		61,3 (52,8; 68,2)		70,1 (9,3; 91,1)		62,8 (55,7; 68,8)		63,0 (56,1; 68,9)	

N: liczba uczestników danego badania

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

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

CI: przedział ufności.

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

U dzieci w wieku od 9 do 16 lat skuteczność szczepionki Dengvaxia wobec objawowej, potwierdzonej wirusologicznie gorączki denga (VCD) wywołanej przez dowolny z 4 serotypów wykazano we wszystkich trzech badaniach: CYD14, CYD15 i CYD23 (patrz Tabela 3).

W **Tabeli 4** dla dowolnego wyjściowego poziomu przeciwciał przedstawiono dane dotyczące celów drugorzędowych – skuteczności szczepionki (ang. *vaccine efficacy*, VE) wobec objawowej VCD oraz ciężkiej VCD wymagającej hospitalizacji w trakcie 25-miesięcznego okresu po pierwszym wstrzyknięciu – u dzieci w wieku od 9 do 16 lat w badaniach CYD14, CYD15 i CYD23.

W przypadkach ciężkiej VCD brano pod uwagę dwa rodzaje punktów końcowych: przypadki VCD o ciężkim przebiegu klinicznym i przypadki VCD spełniające kryteria WHO z 1997 r. gorączki krwotocznej denga (ang. *dengue hemorrhagic fever*, DHF).

W badaniach CYD14 i CYD15 wykazano skuteczność szczepionki wobec tych trzech punktów końcowych (patrz **Tabela 4**).

Skuteczność szczepionki jest umiarkowana wobec objawowej VCD wywołanej wirusami serotypów 1 i 2 oraz wyższa w przypadku zakażenia serotypami 3 i 4 (patrz **Tabela 4**).

Tabela 4: Skuteczność szczepionki (VE) wobec objawowej, wymagającej hospitalizacji lub ciężkiej VCD w trakcie 25 miesięcy po pierwszym wstrzyknięciu u pacjentów w wieku od 9 do 16 lat (dowolny wyjściowy poziom przeciwciał).

	CYD14 VE % (95% CI)* N=4972	CYD15 VE % (95% CI)* N=20 854	Połączone populacje CYD14+CYD15 VE % (95% CI)* N=25 826	CYD23 VE % (95%CI)* N = 1554	Połączone dane* CYD14+CYD15+CYD23 VE % (95% CI)* N = 27 380
Objawowa VCD					
Dowolny serotyp	67,8 (57,7; 75,6)	64,7 (58,7; 69,8)	65,6 (60,7; 69,9)	43,3 (-18,9; 72,7)	64,9 (60,0; 69,2)
Serotyp 1	65,7 (46,6; 78,2)	54,8 (40,2; 65,9)	58,4 (47,7; 66,9)	78,4 (5,4; 96,4)	59,2 (48,9; 67,4)
Serotyp 2	36,8 (-10,1; 63,3)	50,2 (31,8; 63,6)	47,1 (31,3; 59,2)	5,9 (-178,6; 65,1)	44,6 (28,9; 56,9)
Serotyp 3	69,5 (31,9; 87,0)	74,2 (63,9; 81,7)	73,6 (64,4; 80,4)	-1,2 (-5870,2; 94,7)	73,0 (63,7; 79,9)
Serotyp 4	87,9 (75,5; 94,6)	80,9 (70,9; 87,7)	83,2 (76,2; 88,2)	100,0 (-1873,3; 100,0)	83,3 (76,4; 88,2)
Hospitalizacje z powodu VCD[†]					
	81,6 (60,7; 92,0)	80,3 (64,7; 89,5)	80,8 (70,1; 87,7)	72,5 (19,0; 91,7)	79,7 (69,6; 86,5)
Klinicznie ciężkie przypadki VCD[†]					
	90,9 (58,4; 99,0)	95,5 (68,8; 99,9)	93,2 (77,3; 98,0)	49,4 (-3870,3; 99,4)	91,3 (74,9; 97,0)
DHF spełniająca dowolne z kryteriów WHO					
	90,9 (58,4; 99,0)	95,0 (64,9; 99,9)	92,9 (76,1; 97,9)	100,0 (-1871,5; 100,0)	93,2 (77,3; 98,0)

N: liczba uczestników danego badania

CI: przedział ufności.

VE: oblicza się na podstawie częstości występowania (przypadki na 100 osobo-lat narażonych na ryzyko)

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

[†]Skuteczność wobec hospitalizacji z powodu VCD i ciężkiej VCD nie stanowiła celu pierwszorzędowego, w związku z czym nie ustalono progów odjęcia do definicji istotności statystycznej.

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

Wyniki dotyczące skuteczności szczepionki (ang. *vaccine efficacy*, VE) w odniesieniu do analiz eksploracyjnych występowania przypadków objawowego VCD w trakcie 12-miesięcznego okresu rozpoczynającego się 28 dni po trzecim wstrzyknięciu u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat,

wyjściowo seropozytywnych, przedstawiono w **Tabeli 5** dla podgrupy pacjentów z ocenianą immunogennością w badaniach CYD14, CYD15 i CYD23.

Tabela 5: Skuteczność szczepionki (VE) wobec objawowej VCD, powodowanej przez dowolny z 4 serotypów, w 12-miesięcznym okresie rozpoczynającym się 28 dni po trzecim wstrzyknięciu, u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat (wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga).

	CYD14		CYD15		CYD23		Połączone populacje CYD14+CYD15		Połączone dane* CYD14+CYD15+CYD23	
	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna	Grupa zaszczipiona	Grupa kontrolna
Liczba przypadków / osobo-lata	4/471	9/241	7/1002	17/472	0/55	0/19	11/1473	26/713	11/1528	26/732
VE % (95%CI)	77,2 (18,3; 94,9)		80,6 (50,7; 93,2)		NC		79,4 (58,4; 89,8)		79,4 (58,4; 89,8)	

N: liczba uczestników danego badania

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

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

CI: przedział ufności.

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

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

Skuteczność szczepionki (VE) wobec objawowej VCD w trakcie 25-miesięcznego okresu po pierwszym wstrzyknięciu u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga oraz w podgrupie osób z ocenianą immunogennością w populacji łączonej CYD14, CYD15 i CYD23 jest szacowana na 81,9% (95% CI: 67,2 ; 90,0).

U dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat wyjściowo seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga (podgrupa z ocenianą immunogennością), w grupie kontrolnej każdego z przeprowadzonych badań (CYD14 i CYD15) zgłoszono jeden przypadek ciężkiej VCD oraz jeden przypadek WHO DHF VCD w trakcie 25-miesięcznego okresu po pierwszym wstrzyknięciu. Nie zgłoszono żadnego przypadku w grupie osób zaszczipionych. Odnotowano cztery przypadki VCD wymagającej hospitalizacji w grupie kontrolnej w badaniu CYD14 oraz dwa przypadki w grupie kontrolnej w badaniu CYD15. Nie zgłoszono takich przypadków w grupie zaszczipionej. Dane te są niejednoznaczne z uwagi na małą liczbę przypadków w podgrupie osób z ocenianą immunogennością. Jednakże, ekstrapolowana skuteczność szczepionki (1-Hazard Ratio), uzyskana w wyniku analizy danych (połączone dane z badań CYD14, CYD15, CYD23) po ukończeniu 25-miesięcznego okresu po pierwszym wstrzyknięciu jest oceniana na 89,2% (95% CI: 78,5 ; 94,6) dla VCD wymagającej hospitalizacji oraz 95,3% (95% CI: 68,9 ; 99,3) dla ciężkiej VCD.

2.3 Dane dotyczące skuteczności klinicznej u osób w wieku od 17 do 45 lat w obszarach endemicznych

Nie przeprowadzono badania oceniającego skuteczność kliniczną u osób w wieku od 17 do 45 lat z obszarów endemicznych. Skuteczność kliniczną szczepionki stwierdzono na podstawie połączenia danych dotyczących immunogenności (patrz poniżej, punkt 3.2).

2.4 Pozostałe dane pediatryczne dla badania skuteczności u osób w wieku od 2 do 8 lat, tj. poza wskazaniami dotyczącymi wieku

Skuteczność u osób w wieku od 2 do 8 lat była oceniona w grupie 2443 osób (1634 w grupie zaszczipionej i 809 w grupie kontrolnej) w badaniu fazy IIb oraz w grupie 5300 osób (3532 w grupie

zaszczepionej i 1768 w grupie kontrolnej) w kluczowym badaniu fazy III (CYD14). Skuteczność szczepionki w zapobieganiu przypadkom objawowej VCD, powodowanej przez dowolny z 4 serotypów, w 12-miesięcznym okresie rozpoczynającym się 28 dni po trzecim wstrzyknięciu wyniosła 40,5% (95% CI: 22,7 ; 54,2) (połączone populacje CYD14 i CYD23). Skuteczność szczepionki wobec objawowej, ciężkiej oraz wymagającej hospitalizacji VCD, powodowanej przez dowolny serotyp, w trakcie 25- miesięcznego okresu po pierwszym wstrzyknięciu (połączone populacje CYD14 i CYD23) wyniosła odpowiednio 42,2% (95% CI: 30,6 ; 51,8), 45,1% (95% CI: 29,3 ; 76,7), 47,6% (95% CI: 23,7 ; 64,0).

2.5 Ochrona długoterminowa

W okresie 6 lat po pierwszym wstrzyknięciu, u osób w wieku 9 lat i starszych z wcześniejszym zakażeniem wirusem gorączki denga, ekstrapolowana skuteczność szczepionki (1-Hazard Ratio)*100 uzyskana w wyniku analizy danych, jest oceniana na 80 (95% CI: 69; 87) w przypadku wymagającej hospitalizacji VCD oraz 84 (95% CI: 61; 94) dla ciężkiej VCD.

3. Immunogenność

W trakcie badań klinicznych udokumentowano dane dotyczące immunogenności u łącznie około 5700 uczestników w wieku od 9 miesięcy do 60 lat, którzy otrzymali co najmniej jedno wstrzyknięcie szczepionki.

Wśród tych 5700 osób łączna liczba 3104 uczestników badania w wieku od 9 do 45 lat z obszarów endemicznych otrzymała co najmniej jedno wstrzyknięcie szczepionki Dengvaxia. Większość uczestników badania stanowiły osoby w wieku od 9 do 17 lat (n= 2810).

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

W badaniach skuteczności wykazano istnienie zależności pomiędzy poziomem trzech średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) po szczepieniu a prawdopodobieństwem wystąpienia choroby. Większe miana przeciwciał po trzecim szczepieniu są związane z niższym ryzykiem wystąpienia gorączki denga i wyższą skutecznością szczepionki, chociaż związek pomiędzy skutecznością a odpowiedzią immunologiczną nie został ustalony.

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

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

3.1. Dane dotyczące immunogenności u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 17 lat w obszarach endemicznych

W **Tabeli 6** przedstawiono wartości GMT po trzeciej dawce u uczestników badań CYD14 i CYD15 w wieku od 9 do 16 lat.

Tabela 6: Immunogenność u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, z obszarów endemicznych, biorących udział w badaniach CYD14 i CYD15

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

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

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

CI: przedział ufności

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

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

3.2. Dane dotyczące immunogenności u osób w wieku od 18 do 45 lat w obszarach endemicznych

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

W Tabeli 7 przedstawiono wartości GMT po trzeciej dawce u osób w wieku od 18 do 45 lat.

Tabela 7: Immunogenność u osób w wieku od 18 do 45 lat seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga, z obszarów endemicznych

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

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

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

CI: przedział ufności

CYD28: kraj o niskiej endemiczności

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

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

3.3. Utrzymywanie się przeciwciał w długim okresie

Po roku od trzeciego wstrzyknięcia szczepionki obserwowano obniżenie wartości GMT wobec wszystkich 4 serotypów. Następnie wartości GMT stabilizują się w okresie kolejnych 2 – 4 lat i pozostają wyższe niż przed szczepieniem. Wartości GMT zależą od wieku i od wyjściowego poziomu przeciwciał przeciw wirusowi gorączki denga.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki szczepionki Dengvaxia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa, uzyskane na podstawie badań toksyczności dawek wielokrotnych obejmujących ocenę tolerancji miejscowej, a także programu badań toksycznego wpływu na rozwój i reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniu dystrybucji i siewstwa nie stwierdzano siewstwa RNA wirusów szczepionki Dengvaxia, w związku z czym nie istnieje ryzyko szerzenia się w środowisku lub transmisji od osób zaszczepionych. W badaniu neurowirulencji wykazano, że szczepionka CYD przeciw wirusowi gorączki denga nie jest neurotoksyczna.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

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

Rozpuszczalnik:

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w pudełku w celu ochrony przed światłem.

Przechowywanie szczepionki Dengvaxia po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowanie po 1 lub po 10.

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

Opakowanie po 1 lub po 10.

Nasadki ampułko-strzykawek zawierają naturalną pochodną gumy lateksowej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Konieczna jest rekonstytucja szczepionki Dengvaxia przed podaniem.

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

1. W celu przeniesienia rozpuszczalnika dołączyć jałową igłę do ampułko-strzykawki.
2. Przenieść całą zawartość ampułko-strzykawki do fiolki zawierającej proszek.
3. Delikatnie zamieszać, aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku.

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francja

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

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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