

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dengvaxia, prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi v předplněné injekční stříkačce  
Tetravalentní vakcína proti horečce dengue (živá, atenuovaná)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml) po rekonstituci obsahuje:

Virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 1 vivum attenuatum* .....	4,5 – 6,0 log <sub>10</sub>
CCID <sub>50</sub> /dávku**	
Virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 2 vivum attenuatum* .....	4,5 – 6,0 log <sub>10</sub>
CCID <sub>50</sub> /dávku**	
Virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 3 vivum attenuatum* .....	4,5 – 6,0 log <sub>10</sub>
CCID <sub>50</sub> /dávku**	
Virus chimericus faebris flavae denguae serotypus 4 vivum attenuatum* .....	4,5 – 6,0 log <sub>10</sub>
CCID <sub>50</sub> /dávku**	

\* Připraveno na Vero buňkách rekombinantní DNA technologií. Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organizmy (GMO).

\*\*CCID<sub>50</sub>: 50% infekční dávka tkáňové kultury (Cell Culture Infectious Dose).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Před rekonstitucí je vakcína bílý, homogenní, lyofilizovaný prášek s možným ulpíváním na dně (možný je i koláč prstencového tvaru).

Rozpouštědlo je čirý, bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dengvaxia je indikován k prevenci onemocnění horečky dengue způsobeného virovými sérotypy 1, 2, 3 a 4 u osob od 9 do 45 let věku s předchozí infekcí virem dengue a žijících v endemických oblastech (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Použití přípravku Dengvaxia má být v souladu s oficiálními doporučeními.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

#### *Děti a dospělí od 9 do 45 let věku*

Schéma očkování se skládá z 3 injekcí po jedné rekonstituované dávce (0,5 ml), podaných v 6měsíčních intervalech.

#### *Další pediatrická populace*

Přípravek Dengvaxia se nemá používat u dětí mladších než 9 let věku (viz bod 4.8).

U očkovaných ve věku od 2 do 8 let bez předchozí infekce dengue prokázaly bezpečnostní údaje z dlouhodobého sledování zvýšené riziko onemocnění dengue vyžadující hospitalizaci, včetně klinicky závažného onemocnění dengue. Dostupné údaje nejsou dostačující k potvrzení bezpečnosti a účinnosti u jedinců, kteří byli předtím infikováni kterýmkoli virem dengue a jsou mladší než 9 let.

#### Způsob podání

Předchozí infekce dengue musí být hodnocena před vakcinací na základě laboratorně potvrzené anamnézy horečky dengue nebo odpovídajícího validovaného serologického testu (viz bod 4.4).

Imunizace má být prováděna subkutánní (s.c.) injekcí, nejlépe do horní části paže v deltoidní oblasti.

Nepodávejte intravaskulární injekcí.

Návod k rekonstituci přípravku Dengvaxia před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo po předchozím podání přípravku Dengvaxia nebo vakcíny obsahující stejné složky.
- Osoby s vrozenou nebo získanou buněčnou imunodeficiencí, včetně imunosupresivní léčby, jako je chemoterapie nebo podávání vysokých dávek systémových kortikosteroidů (např. 20 mg nebo 2 mg/kg prednisonu po dobu 2 týdnů nebo déle) během 4 týdnů před očkovaním.
- Osoby se symptomatickou infekcí HIV nebo s asymptomatickou infekcí HIV, když je doprovázena prokazatelným poškozením funkce imunitního systému.
- Těhotné ženy (viz bod 4.6).
- Kojící ženy (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Ochrana

U všech osob očkovaných přípravkem Dengvaxia nemusí dojít k ochranné imunitní odpovědi. Po očkovaní se doporučuje pokračovat v osobní ochraně proti komárům.

#### Zvláštní skupiny pacientů

*Osoby, které předtím nebyly infikovány virem dengue nebo u nichž není tato informace známa*

Osoby, které nebyly dosud infikovány virem dengue nebo u nichž není tato informace známa, nemají být očkovány, protože u nich bylo během dlouhodobého sledování v klinických studiích pozorováno zvýšené riziko nutnosti hospitalizace kvůli horečce dengue a klinicky závažné onemocnění horečka dengue (převážně stupeň 1 nebo 2 hemoragické horečky dengue) (viz bod 4.8).

Při absenci dokumentované předchozí infekce virem dengue musí být předchozí infekce potvrzena sérotestováním před vakcinací. Aby se zabránilo očkovaní při falešné pozitivitě, mají být použity

pouze testovací metody s odpovídající výpovědní hodnotou ve smyslu specifity a zkřížené reaktivity založené na lokální epidemiologii onemocnění.

#### *Cestovatelé*

Nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti, imunogenitě nebo účinnosti na podporu očkování osob žijících v neendemických oblastech a cestujících do endemických oblastí, proto se vakcinace u těchto osob nedoporučuje.

#### *Vypuknutí*

Přípravek Dengvaxia se nemá používat při vypuknutí onemocnění dengue v neendemických oblastech.

#### *Ostatní*

Podávání přípravku Dengvaxia musí být odloženo u osob trpících středně těžkým nebo těžkým febrilním nebo akutním onemocněním.

Očkování by mělo předcházet vyhodnocení osobní anamnézy (zejména předchozí očkování a možné nežádoucí účinky, ke kterým došlo po očkování).

Pro případ vzniku anafylaktické reakce po podání vakcíny musí být vždy snadno dostupná odpovídající lékařská péče a dohled.

Synkopa (mdloby) se může objevit po očkování nebo i před očkováním jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je třeba přijmout opatření k předcházení poranění při ztrátě vědomí a zvládnutí těchto stavů.

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během nejméně jednoho měsíce po každé dávce (viz bod 4.6).

Přípravek Dengvaxia se za žádných okolností nesmí podávat intravaskulární injekcí.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

U pacientů léčených imunoglobuliny nebo krevními produkty obsahujícími imunoglobuliny, jako je krev nebo plazma, se doporučuje počkat s podáním přípravku Dengvaxia alespoň 6 týdnů, nejlépe však 3 měsíce od ukončení léčby, aby se předešlo neutralizaci atenuovaných virů obsažených ve vakcíně.

Přípravek Dengvaxia se nemá podávat osobám podstupujícím imunosupresivní léčbu, jako je chemoterapie nebo vysoké dávky systémových kortikosteroidů, během 4 týdnů před očkováním (viz bod 4.3).

Vzhledem k tomu, že neexistují žádné údaje o souběžném podávání vakcíny Dengvaxia s jinými vakcínami pro populaci od 9 let výše, nedoporučuje se souběžné podávání přípravku Dengvaxia s jinými vakcínami.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Studie na zvířatech neprokázaly žádný přímý či nepřímý škodlivý účinek s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

O použití přípravku Dengvaxia u těhotných žen existuje omezené množství údajů. Tyto údaje nestačí k závěru o absenci potenciálních účinků přípravku Dengvaxia na těhotenství, embryo-fetální vývoj, porod a postnatální vývoj.

Přípravek Dengvaxia je živá, atenuovaná vakcína, proto je kontraindikovaná během těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou kontracepci během alespoň jednoho měsíce po každé dávce.

### Kojení

Studie na zvířatech neprokázaly žádný přímý či nepřímý škodlivý účinek s ohledem na kojení.

Existují velmi omezené zkušenosti s vylučováním viru dengue do mateřského mléka.

Vzhledem k tomu, že přípravek Dengvaxia je živá, atenuovaná vakcína a že též z postmarketingových údajů existují velmi omezené zkušenosti s použitím přípravku Dengvaxia u kojících žen, je vakcína během kojení kontraindikovaná (viz bod 4.3).

### Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie týkající se fertility.

Studie na zvířatech neprokázaly žádné škodlivé účinky na fertilitu u samic (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Dengvaxia má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými reakcemi u osob ve věku od 9 do 45 let, bez ohledu na dengue sérostatus před vakcinací, byly bolesti hlavy (54 %), bolest v místě injekce (49 %), malátnost (44 %), myalgie (43 %), astenie (34 %) a horečka (16 %).

Nežádoucí účinky se vyskytly během 3 dnů po očkování s výjimkou horečky, která se objevila během 14 dnů po injekci. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné až středně závažné a trvaly krátce (0-3 dny).

Systémové nežádoucí účinky byly po druhé a třetí injekci přípravku Dengvaxia méně časté ve srovnání s první injekcí.

Velmi vzácně byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaktických reakcí.

Celkově byly pozorovány stejné nežádoucí účinky, avšak v nižších frekvencích, u horečky dengue séropozitivních subjektů.

### b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četností do následujících kategorií:

Velmi časté:  $\geq 1/10$

Časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$

Méně časté:  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$

Vzácné:  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$

Velmi vzácné:  $< 1/10\ 000$

Nežádoucí účinky shromážděné během klinických studií do 28 dnů po kterékoli injekci u osob ve věku 9 až 45 let s podskupinami reaktogenity 1306 dospělých a 3 067 dětí a nežádoucí účinky pozorované při komerčním používání jsou uvedeny v **Tabulce 1** pro děti ve věku 9 až 17 let a v **Tabulce 2** pro dospělé ve věku 18 až 45 let.

### **Tabulka 1: Nežádoucí účinky z klinických studií a hlášení během komerčního používání u dětí (9 až 17 let věku)**

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<b>Infekce a infestace</b>	Vzácné	Infekce horních cest dýchacích
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Velmi vzácné	Alergické reakce včetně anafylaktických reakcí*
<b>Poruchy nervového systému</b>	Velmi časté	Bolest hlavy

	Vzácné	Závrať
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Vzácné	Orofaryngeální bolest Kašel Rinorea
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Vzácné é	Nauzea
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Méně časté	Kopřivka
	Vzácné	Vyrážka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Velmi časté	Myalgie
	Vzácné	Bolest krku
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Bolest v místě injekce Malátnost Astenie Horečka
	Časté	Reakce v místě injekce (erytém, zduření)
	Méně časté	Reakce v místě injekce (hematom, pruritus) Indurace v místě injekce

\* Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky z klinických studií a hlášení během komerčního používání u dospělých (18 až 45 let věku)**

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<b>Infekce a infestace</b>	Méně časté	Infekce horních cest dýchacích Nazofaryngitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Méně časté	Lymfadenopatie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Velmi vzácné	Alergické reakce včetně anafylaktických reakcí*
<b>Poruchy nervového systému</b>	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Méně časté	Orofaryngeální bolest Kašel
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Méně časté	Nauzea Sucho v ústech
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Méně časté	Vyrážka Vyrážka na kůži celého těla
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Velmi časté	Myalgie
	Méně časté	Bolest krku Artralgie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Bolest v místě injekce Malátnost Astenie
	Časté	Horečka Reakce v místě injekce (erytém, hematom, zduření, svědění)
	Méně časté	Indurace v místě injekce Teplo v místě injekce Zimnice Únava

\* Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení.

- c. Dlouhodobé bezpečnostní údaje o následném sledování v případě hospitalizace a/nebo klinicky závažné horečky dengue

V průzkumné analýze dlouhodobého sledování od první injekce bylo ve třech studiích účinnosti pozorováno zvýšené riziko hospitalizace kvůli horečce dengue včetně klinicky závažné horečky dengue (převážně hemoragické horečky dengue stupně 1 a 2 [WHO 1997]) u očkovaných bez předchozí infekce virem dengue. V období 5 let se u subjektů ve věku 9 až 16 let bez předchozí infekce dengue zvýšilo riziko závažné dengue 2,43 krát ((95% CI; 0,47;12,56) u očkovaných přípravkem Dengvaxia ve srovnání s neočkovanými subjekty ve stejné věkové skupině. U subjektů ve věku 9 let a starších bylo odhadováno, že během 5 let následného sledování se mohlo po očkování objevit asi 5 dalších případů hospitalizace kvůli horečce dengue nebo 2 další případy těžkého onemocnění horečkou dengue na 1 000 očkovaných bez předchozí infekce virem dengue. Odhady z dlouhodobé analýzy naznačují, že nástup zvýšeného rizika byl hlavně v průběhu třetího roku po první injekci.

Toto zvýšené riziko nebylo pozorováno u osob, které byly předtím infikovány virem dengue, kde bylo odhadováno, že 15 hospitalizovaným případům dengue nebo 4 případům těžké horečky dengue na 1 000 očkovaných mohlo být během 5 let sledování od první injekce zabráněno předchozí infekcí virem dengue.

Výše popsané odhady za 5leté období jsou odvozeny z údajů získaných v pivotních klinických studiích v zemích s konkrétní dengue séroprevalencí a epidemiologickým kontextem. Tyto údaje nelze extrapolovat do jiných regionů s odlišnou séroprevalencí a epidemiologickou situací.

#### d. Pediatrická populace

##### *Pediatrické údaje u subjektů ve věku 9 až 17 let*

V pediatrické populaci byla horečka pozorována s vyšší frekvencí (velmi časté) než u dospělých (časté).

Kopřivka (méně časté) byla hlášena pouze u osob ve věku 9 až 17 let (u dospělých se žádná nevyskytla).

##### *Pediatrické údaje u subjektů mladších 9let věku, mimo věkovou indikaci*

Podskupina reaktogenity u subjektů mladších 9 let věku zahrnuje 2 960 subjektů následovně: 1287 subjektů mladších 2 let věku, 905 subjektů mezi 2 a 5 lety věku a 768 subjektů ve věku mezi 6 a 8 lety.

U subjektů od 2 do 8 let věku ve srovnání se subjekty staršími než 9 let věku byl častěji hlášen erytém a zduření v místě injekce (frekvence: velmi časté) a hlášeny další nežádoucí účinky (frekvence: méně časté): hemoragie v místě injekce, snížená chuť k jídlu a zvracení.

Dlouhodobé bezpečnostní údaje u subjektů od 2 do 8 let věku, bez předchozí infekce dengue, vykazovaly zvýšené riziko onemocnění dengue vyžadujícího hospitalizaci včetně klinicky závažné horečky dengue u očkovaných subjektů ve srovnání s neočkovanými subjekty.

U subjektů do 2 let věku po kterékoliv injekci přípravku Dengvaxia byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky horečka, podrážděnost, ztráta chuti k jídlu, abnormální pláč a citlivost v místě injekce.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.\*

## 4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny, virové vakcíny, ATC kód: J07BX/dosud nepřidělen

#### 1. Mechanismus účinku

Přípravek Dengvaxia obsahuje živé, atenuované viry. Po podání se viry lokálně replikují a vyvolávají tvorbu neutralizačních protilátek a buněčně zprostředkovanou imunitní odpověď proti 4 sérotypům viru dengue (viz podrobnosti níže, pododдіl 3 Imunogenita).

#### 2. Klinická účinnost

Klinická účinnost přípravku Dengvaxia byla hodnocena ve 3 studiích: jedna podpůrná studie účinnosti fáze IIb (CYD23) v Thajsku a 2 pivotní rozsáhlé studie účinnosti fáze III, CYD14 v Asii (Indonésie, Malajsie, Filipíny, Thajsko, Vietnam) a CYD15 v Latinské Americe (Brazílie, Kolumbie, Honduras, Mexiko, Portoriko).

Kontrolní skupina ve studiích s dengue byla definována jako subjekty, kterým byla podána alespoň jedna injekce placebo nebo srovnávací vakcíny.

Ve studii fáze IIb bylo randomizováno celkem 4002 subjektů ve věku od 4 do 11 let, kteří dostávali buď přípravek Dengvaxia nebo kontrolu, bez ohledu na předchozí dengue infekci. Účinnost ve věku od 9 do 11 let byla hodnocena u 1554 subjektů (1032 ve skupině, která dostávala vakcínu a 522 v kontrolní skupině).

Ve dvou pivotních studiích III fáze (CYD14 a CYD15) bylo celkem randomizováno 31 000 subjektů ve věku od 2 do 16 let, kteří dostávali přípravek Dengvaxia nebo placebo, bez ohledu na předchozí dengue infekci. Účinnost u subjektů ve věku 9 let a starších byla hodnocena u 17 230 subjektů, kteří dostávali přípravek Dengvaxia (3316 subjektů v CYD14 a 13 914 v CYD15) a 8596 subjektů, kteří dostávali placebo (1656 v CYD14 a 6940 v CYD15).

Na počátku studií CYD14 a CYD15 se séroprevalence dengue u celkové populace v místech studie pohybovala v rozmezí 52,8 % - 81,1 % v CYD14 (Asie-Tichomoří) a 55,7 % - 92,7 % v CYD15 (Latinská Amerika).

Účinnost byla hodnocena během aktivní fáze v trvání 25 měsíců, přičemž sledování bylo navrženo tak, aby maximalizovalo detekci všech symptomatických virologicky potvrzených případů horečky dengue (VCD) bez ohledu na jejich závažnost. Aktivní detekce symptomatických případů dengue začala v den první injekce a trvala, dokud nebyl sledován každý subjekt po dobu alespoň 13 měsíců po třetí injekci. Tato fáze tedy zahrnuje primární cíl sledování od 28 dnů po třetí injekci až do konce aktivní fáze.

Primárním cílem studie byl výskyt symptomatických VCD případů během 12měsíčního období od 28 dnů po třetí injekci ve srovnání s kontrolní skupinou.

Průzkumné analýzy účinnosti vakcíny podle výchozího dengue sérostatusu měřeného plak-redukčním neutralizačním testem (PRNT50) na začátku léčby (před první injekcí) byly provedeny v podskupině imunogenity u 2000 subjektů v každé studii CYD14 a v CYD15 a u 300 subjektů v CYD23. Z 2930 subjektů ve věku od 9 do 16 let v této podskupině (přibližně 80 %), kteří byli před očkováním dengue séropozitivní, byla podána vakcína 1974 subjektům (901 subjektů v CYD14 a 1073 v CYD15) a 956 subjektům bylo podáno placebo (444 v CYD14 a 512 v CYD15) (viz též pododдіl 3).

2.1. Údaje o klinické účinnosti u subjektů ve věku 9 až 16 let v endemických oblastech s jakýmkoli výchozím sérostatusem

Výsledky účinnosti vakcíny (VE-Vaccine Efficacy) podle primárního cílového parametru (symptomatické případy VCD, které se vyskytly během 12 měsíčního období od 28 dnů po třetí injekci) u subjektů ve věku 9 až 16 let (jakýmkoli výchozím sérostatusem) jsou uvedeny v **Tabulce 3** pro studie CYD14, CYD15 a CYD23.

**Tabulka 3: VE proti symptomatickým případům VCD, způsobeným některým ze 4 sérotypů, po dobu 12 měsíců od 28 dnů po třetí injekci u subjektů ve věku 9 až 16 let (s jakýmkoli výchozím sérostatusem).**

	CYD14		CYD15		CYD23		Sdružené CYD14+CYD15		Sdružené * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina
<b>Případy/ osoboroky</b>	34/3199	55/1585	185/ 12458	236/6157	6/1033	10/514	219/15657	291/7742	225/16690	301/8256
<b>VE % (95%CI)</b>	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: počet subjektů ve studii

Případy: počet subjektů s alespoň jednou symptomatickou, virologicky potvrzenou epizodou horečky dengue v uvažovaném období.

Osoboroky: součet doby rizika (v letech) u subjektů během sledovaného období.

CI: interval spolehlivosti.

\*Sdružené výsledky studií CYD14, 15 a 23 je třeba interpretovat opatrně kvůli rozdílům v potvrzujícím testu horečky dengue a definici akutního febrilního onemocnění mezi studii CYD14/15 a CYD23.

U subjektů ve věku 9 až 16 let byla ve všech třech studiích, CYD14, CYD15 a CYD23, potvrzena účinnost přípravku Dengvaxia proti symptomatickým, virologicky potvrzeným (VCD) případům dengue způsobeným některým ze 4 sérotypů (viz **Tabulka 3**).

Účinnost vakcíny (VE) proti symptomatickému VCD, závažnému a hospitalizaci vyžadujícímu VCD během 25 měsíců po první injekci, které byly sekundárními cíli, u subjektů ve věku 9 – 16 let s jakýmkoli výchozím sérostatusem pro studie CYD14, CYD15 a CYD23 je uvedena v **Tabulce 4**. U těžkých případech VCD byly zvažována dva typy cílů: klinicky závažné případy VCD a případy VCD, které splnily kritéria WHO 1997 pro hemoragickou horečku dengue (DHF).

Účinnost vakcíny byla prokázána pro tyto cíle ve studiích CYD14 a CYD15 (viz **Tabulka 4**).

Účinnost vakcíny proti symptomatickému VCD je střední proti sérotypům 1 a 2 a vyšší proti sérotypům 3 a 4 (viz **Tabulka 4**).

**Tabulka 4: VE proti symptomatickému, hospitalizaci vyžadujícímu a těžkému VCD po dobu 25 měsíců po první injekci u subjektů ve věku 9 až 16 let (s jakýmkoli výchozím sérostatusem)**

	<b>CYD14</b> VE % (95% CI) n=4972	<b>CYD15</b> VE % (95% CI) n=20854	<b>Sdružené</b> <b>CYD14+CYD15</b> VE % (95% CI) n=25826	<b>CYD23</b> VE % (95% CI) n=1554	<b>Sdružené*</b> <b>CYD14+CYD15+CYD23</b> VE % (95% CI) n = 27380
<b>Symptomatické VCD</b>					
<b>Kterýkoli sérotyp</b>	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)
<b>Sérotyp 1</b>	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)
<b>Sérotyp 2</b>	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)
<b>Sérotyp 3</b>	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)
<b>Sérotyp 4</b>	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)
<b>Hospitalizované VCD<sup>†</sup></b>					
	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)
<b>Klinicky závažné případy VCD<sup>†</sup></b>					
	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)
<b>DHF splňující kritéria WHO</b>					
	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: počet subjektů ve studii

CI: interval spolehlivosti.

VE je vypočteno za použití incidence density (případy na 100 osoboroků v riziku). \*Sdružené výsledky studií CYD14, 15 a 23 je třeba interpretovat opatrně kvůli rozdílům v potvrzujícím testu horečky dengue a definici akutního febrilního onemocnění mezi studii CYD14/15 a CYD23.

†Účinnost proti hospitalizaci vyžadujícímu a těžkému VCD nebyla primární cíl a prahové hodnoty pro vymezení statistické významnosti nebyly předem specifikovány.

## 2.2. Údaje o klinické účinnosti u subjektů ve věku 9 až 16 let v endemických oblastech, s výchozí séropozitivitou proti dengue

Výsledky účinnosti vakcíny (VE) podle průzkumné analýzy symptomatických případů VCD, které se vyskytly během 12 měsíčního období od 28 dnů po třetí injekci u subjektů ve věku 9 až 16 let s výchozí séropozitivitou, jsou uvedeny v **Tabulce 5** pro podskupinu imunogenity ze studií CYD14, CYD15 a CYD23.

**Tabulka 5: VE proti symptomatickým případům VCD, způsobeným některým ze 4 sérotypů, po dobu 12 měsíců od 28 dnů po třetí injekci u subjektů ve věku 9 až 16 let (dengue séropozitivních na začátku studie).**

	CYD14		CYD15		CYD23		Sdružené CYD14+CYD15		Sdružené * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina	Skupina s vakcínou	Kontrolní skupina
<b>Případy/ osoboroky</b>	4/471	9/241	7/1002	17/472	0/55	0/19	11/1473	26/713	11/1528	26/732
<b>VE % (95%CI)</b>	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: počet subjektů ve studii

Případy: počet subjektů s alespoň jednou symptomatickou, virologicky potvrzenou epizodou horečky dengue v uvažovaném období.

Osoboroky: součet doby rizika (v letech) u subjektů během sledovaného období.

CI: interval spolehlivosti.

\*Sdružené výsledky studií CYD14, 15 a 23 je třeba interpretovat opatrně kvůli rozdílům v potvrzujícím testu horečky dengue a definici akutního febrilního onemocnění mezi studii CYD14/15 a CYD23.

Účinnost vakcíny (VE) proti symptomatickému VCD během 25 měsíčního období po první injekci u subjektů ve věku 9 až 16 let na počátku studie dengue séropozitivních a pro podskupinu imunogenity po sdružené CYD14 + CYD15+CYD23, je odhadována na 81,9 % (95% CI: 67,2; 90,0).

U subjektů ve věku 9 až 16 let na počátku studie horečky dengue séropozitivních (podskupina imunogenity) byl hlášen jeden případ klinicky závažného VCD a jeden případ WHO DHF VCD během 25měsíčního období po první injekci v kontrolní skupině v každé jednotlivé studii (CYD 14 a CYD15) versus žádný případ ve skupině s vakcínou. Čtyři hospitalizované případy VCD v CYD14 a dva hospitalizované případy VCD v CYD15 byly hlášeny v kontrolní skupině versus žádný případ ve skupině s vakcínou. Tyto údaje nejsou přesvědčivé vzhledem malému počtu případů ve skupině imunogenity. Nicméně, extrapolovaná účinnost vakcíny (1-Hazard Ratio), získaná z průzkumné analýzy (sdružené CYD14 + CYD15+CYD23) po 25 měsících po první injekci se odhaduje na 89,2 % (95% CI: 78,5; 94,6) pro hospitalizované VCD a 95,3 % (95% CI: 68,9; 99,3) pro závažné VCD.

### 2.3. Údaje o klinické účinnosti u subjektů ve věku od 17 do 45 let v endemických oblastech

Nebyla provedena žádná studie klinické účinnosti u subjektů ve věku od 17 do 45 let z endemických oblastí. Klinická účinnost vakcíny je založená na překlenovacích údajích o imunogenitě (viz níže v této části 5.1).

### 2.4. Další pediatrické údaje ze studií účinnosti u subjektů ve věku 2 až 8 let, tj. mimo věkovou indikaci

Účinnost u subjektů ve věku 2 až 8 let byla hodnocena u 2443 subjektů (1634 ve skupině s vakcínou a 809 v kontrolní skupině) ve studii fáze IIb a u 5 300 subjektů (3532 subjektů ve skupině s vakcínou a 1768 subjektů v kontrolní skupině) v pivotní studii fáze III (CYD14). Účinnost vakcíny proti symptomatickému, těžkému a hospitalizaci vyžadujícímu VCD během 25měsíčního období, začínajícího 28 dní po třetí injekci, způsobenému kterýmkoli sérotypem (sdružené CYD14 + CYD23) byla 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. Dlouhodobá ochrana

Během období 5 let po první injekci u subjektů 9 let a více s předchozí infekcí dengue je účinnost vakcíny (1-Hazard Ratio) (získaná s průzkumné analýzy) odhadovaná na 79 % (95% CI; 69;86) pro hospitalizaci vyžadující VCD a 84 % (95% CI; 63;93) pro závažné VCD.

### 3. Imunogenita

Během klinického vývoje byly údaje o imunogenitě shromážděny u celkem přibližně 5 700 subjektů ve věku od 9 měsíců do 60 let, kteří dostali alespoň jednu injekci této vakcíny.

Z těchto 5700 subjektů bylo celkově 3 104 subjektů ve věku od 9 do 45 let z endemických oblastí, kteří dostali alespoň jednu injekci přípravku Dengvaxia. Většina subjektů byla ve věku 9 – 17 let (n=2 810).

Během klinického vývoje byly titry neutralizačních protilátek pro každý sérotyp měřeny plak-redukčním neutralizačním testem (PRNT) a prezentovány jako geometrické průměrné titry (GMT). Ve studiích účinnosti byla prokázána souvislost mezi úrovní geometrických průměrných titrů (GMT) po podání třetí injekce a pravděpodobností onemocnění. Vyšší titry po 3. injekci jsou spojeny s nižším rizikem onemocnění dengue a vyšší účinností vakcíny, ačkoliv imunologický korelát ochrany nebyl stanoven.

V následujících tabulkách byl dengue sérostatus naměřený testem PRNT50 při výchozím stavu (před první injekcí) definován následovně:

- Dengue séropozitivita, pokud je titer PRNT50  $\geq 10$  [1/ředění] (nižší limit kvantifikace, LLOQ) proti alespoň jednomu sérotypu.
- Dengue séronegativita, pokud je titer PRNT50 < spodní limit kvantifikace proti některému ze 4 sérotypů.

#### 3.1. Údaje o imunogenitě u subjektů ve věku 9 až 17 let v endemických oblastech

GMT po podání třetí dávky u subjektů ve věku 9 až 16 let ve studiích CYD14 a CYD15 jsou uvedeny v **Tabulce 6**.

**Tabulka 6: Imunogenita u dengue séropozitivních subjektů ve věku 9 až 16 let ve studiích CYD14 a CYD15 z endemických oblastí**

Studie	n	Sérotyp 1		Sérotyp 2		Sérotyp 3		Sérotyp 4	
		GMT před 1.injekcí (95%CI)	GMT po 3. injekci (95%CI)	GMT před 1.injekcí (95%CI)	GMT po 3. injekci (95%CI)	GMT před 1.injekcí (95%CI)	GMT po 3. injekci (95%CI)	GMT před 1.injekcí (95%CI)	GMT po 3. injekci (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: počet subjektů s dostupným titrem protilátek pro příslušný cíl

Dengue séropozitivními subjekty jsou subjekty s výchozím titrem vyšším nebo rovným LLOQ proti alespoň jednomu sérotypu viru dengue.

CI: Interval spolehlivosti

CYD14: Indonésie, Malajsie, Filipíny, Thajsko, Vietnam

CYD15: Brazílie, Kolumbie, Honduras, Mexiko, Portoriko

#### 3.2. Údaje o imunogenitě u subjektů ve věku od 18 do 45 let v endemických oblastech

Imunogenita finálního složení CYD vakcíny u dospělých ve věku 18 až 45 let v endemických oblastech byla hodnocena ve 3 studiích prováděných v Asii a Tichomoří (CYD22 ve Vietnamu, CYD28 v Singapuru a CYD47 v Indii).

GMT po podání třetí dávky u subjektů ve věku 18 až 45 let jsou uvedeny v **Tabulce 7**.

**Tabulka 7: Imunogenita u dengue séropozitivních subjektů ve věku 18 až 45 let z endemických oblastí**

Studie	n	Sérotyp 1		Sérotyp 2		Sérotyp 3		Sérotyp 4	
		GMT před 1.injekcí (95%CI)	GMT po 3. injekci (95%CI)	GMT před 1.injekcí (95%CI)	GMT po 3. injekci (95%CI)	GMT před 1.injekcí (95%CI)	GMT po 3. injekci (95%CI)	GMT před 1.injekcí (95%CI)	GMT po 3. injekci (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: počet subjektů s dostupným titrem protilátek pro příslušný cílový parametr

Dengue séropozitivními subjekty jsou subjekty s výchozím titrem vyšším nebo rovným LLOQ proti alespoň jednomu sérotypu viru dengue .

CI: Interval spolehlivosti

CYD 28: Země s nízkou endemicitou

CYD12:Vietnam; CYD 28: Singapur; CYD 47: Indie;

Překlenutí účinnosti je založeno na výše uvedených dostupných údajích a celkových výsledcích. Údaje o imunogenitě dostupné ze studií CYD 14 a CYD 15 u dospělých ve věku 18 až 45 let v endemických oblastech ukazují, že GMT po 3. injekci proti každému sérotypu je celkově vyšší u dospělých než u dětí a dospívajících. Proto je ochrana očekávaná u dospělých v endemických oblastech, ačkoli skutečná míra účinnosti ve srovnání s hodnotou pozorovanou u dětí a dospívajících není známa.

### 3.3 Dlouhodobá perzistence protilátek

Snížení GMT proti všem 4 sérotypům bylo pozorováno jeden rok po třetí injekci. Poté se GMT stabilizují v průběhu dalších 2 – 4 let a zůstávají vyšší než před očkováním. GMT hladiny závisí na věku a původním dengue sérostatusu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Žádné farmakokinetické studie s přípravkem Dengvaxia nebyly provedeny.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické bezpečnostní údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání, včetně hodnocení lokální tolerance, a vývojové a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie neurovirulence ukazuje, že CYD vakcína není neurotoxická.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Prášek:

Esenciální aminokyseliny včetně fenylalaninu

Neesenciální aminokyseliny

Arginin-hydrochlorid

Sacharosa

Dihydrát trehalosy

Sorbitol (E 420)

Trometamol

Močovina

Rozpouštědlo:  
Chlorid sodný  
Voda pro injekci

## **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Dengvaxia se nesmí mísit s jakoukoliv jinou vakcínou nebo léčivým přípravkem.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Po rekonstituci přiloženým rozpouštědlem má být přípravek Dengvaxia použit okamžitě.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání přípravku Dengvaxia po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

- Prášek (1 dávka) v lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (halobutyl) a odtrhovacím víčkem (aluminium, propylén) + 0,5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s těsněním pístu (halobutyl) a krytem hrotu (elastomer) s 2 samostatnými jehlami.

Velikost balení 1 nebo 10.

- Prášek (1 dávka) v lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (halobutyl) a odtrhovacím víčkem (aluminium, propylén) + 0,5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s těsněním pístu (halobutyl) a krytem hrotu (elastomer).

Velikost balení 1 nebo 10.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Je třeba se vyvarovat kontaktu s dezinfekčními prostředky, protože mohou inaktivovat viry obsažené ve vakcíně.

Před podáním musí být přípravek Dengvaxia rekonstituován.

Přípravek Dengvaxia se rekonstruuje přenesením veškerého rozpouštědla (0,4% roztoku chloridu sodného) z dodávané předplněné injekční stříkačky označené modrou barvou do injekční lahvičky se žlutozeleným odtrhovacím víčkem.

1. Pro přenesení rozpouštědla nasadíte sterilní jehlu na předplněnou injekční stříkačku.
2. Přeneste celý obsah předplněné injekční stříkačky do lahvičky obsahující prášek.
3. Jemně promíchejte, až se prášek úplně rozpustí.

Suspenze má být před použitím vizuálně zkontrolována. Po rekonstituci je přípravek Dengvaxia čirá, bezbarvá kapalina s možnou přítomností bílých až průsvitných částic (endogenní povahy).

Po kompletním rozpuštění se odebere 0,5 ml dávky rekonstituované suspenze do sterilní injekční stříkačky. Pro aplikaci injekce je třeba injekční stříkačku opatřit novou sterilní jehlou.

Po rekonstituci za pomoci přiloženého rozpouštědla musí být přípravek Dengvaxia použit okamžitě.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.