

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dengvaxia прах и разтворител за инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Четиривалентна ваксина срещу денга (жива, атенюирана)
[dengue tetravalent vaccine (live, attenuated)]

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След реконституиране, една доза (0,5 ml) съдържа:

Химерен жълта треска/денга вирус серотип 1*(жив, атенюиран) 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/доза**
[Chimeric yellow fever dengue virus serotype 1*(live, attenuated)]
Химерен жълта треска/денга вирус серотип 2*(жив, атенюиран)..... 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/доза**
[Chimeric yellow fever dengue virus serotype 2*(live, attenuated)]
Химерен жълта треска/денга вирус серотип 3*(жив, атенюиран)..... 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/доза**
[Chimeric yellow fever dengue virus serotype 3*(live, attenuated)]
Химерен жълта треска/денга вирус серотип 4*(жив, атенюиран)..... 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/доза**
[Chimeric yellow fever dengue virus serotype 4*(live, attenuated)]

*Произведен във Vero клетки чрез рекомбинантна ДНК технология. Този продукт съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).

**CCID₅₀: 50% инфекциозна доза за клетъчна култура.

Помощни вещества с известно действие: (вж. точка 4.4)

Фенилаланин.....41 микрограма
Сорбитол.....9,38 милиграма

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия

Преди реконституиране, ваксината е бял, хомогенен, лиофилизиран прах с възможна ретракция в основата (възможна пръстеновидна форма).

Разтворителят е бистър и безцветен разтвор.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Dengvaxia е показана за превенция на болестта денга, причинена от денга вирус серотип 1, 2, 3 и 4 при лица на възраст от 6 до 45 години с потвърдена с тест предишна инфекция с денга (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Dengvaxia трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Деца и възрастни от 6 до 45 годишна възраст

Схемата за ваксинация се състои от 3 инжекции на една реконституирана доза (0,5 ml), приложени на 6-месечни интервали.

Бустер доза

Допълнителната полза и подходящото време за бустер доза(и) не са установени. Наличните до момента данни са включени в точка 5.1.

Педиатрична популация на възраст под 6 години

Dengvaxia не трябва да се използва при деца на възраст под 6 години (вж. точки 4.4. и 4.8). Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 6 години не са установени (вж. точки 4.8. и 5.1).

Начин на приложение

Dengvaxia трябва да се прилага само на лица с предишна инфекция с денга. Предишната инфекция с денга трябва да бъде потвърдена с документиран тест, или да се направи тест преди ваксинацията (вж. точка 4.4).

Имунизацията трябва да се извърши чрез подкожно инжектиране (s.c.), за предпочитане в горната част на ръката в делтоидната област.

Да не се прилага чрез вътресъдова инжекция.

За указания относно реконституирането на Dengvaxia преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или след предишно приложение на Dengvaxia или ваксина, съдържаща същите компоненти.
- Лица с вроден или придобит клетъчно-медиран имуноен дефицит, включително имunosупресивно лечение като химиотерапия или високи дози системни кортикостероиди (напр. 20 mg или 2/mg/kg преднизон за 2 седмици или повече), в рамките на 4 седмици преди ваксинация.
- Лица със симптоматична HIV инфекция или с асимптоматична HIV инфекция, придружена от данни за нарушена имунна функция.
- Бременни жени (вж. точка 4.6).
- Жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

Трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след прилагане на ваксината.

Предпазното капаче на предварително напълнените спринцовки съдържа естествена гума (производно на латекс), която може да причини алергични реакции при чувствителни към латекс лица.

Интеркурентно заболяване

Приложението на Dengvaxia трябва да се отложи при лица, страдащи от умерено до тежко фебрилно или остро заболяване.

Синкоп

Синкоп (припадък) може да настъпи след или дори преди всяка ваксинация като психогенна реакция към инжектирането с игла. Трябва да има установени процедури за предотвратяване на нараняване в резултат на падане и овладяване на реакциите на синкоп.

Скрининг преди ваксинация за предишна инфекция с денга

Лица, които преди това не са били заразени с денга вирус, не трябва да бъдат ваксинирани поради повишен риск от хоспитализация за денга и клинично тежка денга, наблюдавана по време на дългосрочното проследяване в основните клинични изпитвания при ваксинирани лица, които преди това не са били заразени (вж. точка 4.8).

При липса на документирана предишна инфекция с денга вирус, предшестващата инфекция трябва да бъде потвърдена с тест преди ваксинация (вж. точка 4.2). За да се избегне ваксиниране на фалшиво положителни лица, трябва да се използват само методи за изследване, които дават адекватни резултати по отношение на специфичността и кръстосаната реактивност въз основа на местната епидемиология на заболяването в съответствие с официалните препоръки.

В неендемични райони или места с ниска степен на предаване, използването на ваксината трябва да бъде ограничено до лица, при които има голяма вероятност от бъдеща експозиция на денга.

Колкото по-нисък е процентът на действително серопозитивните лица, толкова по-висок е рискът от фалшиво серопозитивни резултати при който и да е тест, използван за определяне на серологичния статус на денга. Ето защо, изследването преди ваксинация и ваксинацията трябва да бъдат ограничени до лица, при които има голяма вероятност от инфекция с денга в миналото (напр. лица, които преди са живели или са имали повтарящ се престой в ендемични области). Целта е да се сведе до минимум рискът от получаване на фалшиво положителен резултат от теста.

Специални популации

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция в продължение на поне един месец след всяка доза (вж. точка 4.6).

Пътуващи

Няма клинични данни в подкрепа на ваксинирането на лица, живеещи в неендемични райони, при които вероятността да са инфектирани с денга в миналото е малка, които само от време на време пътуват до ендемични райони. Поради това не се препоръчва ваксиниране на тези лица.

Защита

Възможно е да не се получи защитен имунен отговор с Dengvaxia при всички ваксинирани. Препоръчва се прилагането на лични предпазни мерки срещу ухапвания от комари да продължи и след ваксинирането.

Dengvaxia съдържа фенилаланин, натрий и сорбитол

Dengvaxia съдържа 41 микрограма фенилаланин във всяка доза от 0,5 ml. Фенилаланинът може да е вреден за хора с фенилкетонурия (ФКУ), рядко генетично нарушение, при което фенилаланинът се натрупва, тъй като организмът не може да го отстрани по подходящ начин.

Dengvaxia съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,5 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

Dengvaxia съдържа 9,38 милиграма сорбитол във всяка доза от 0,5 ml.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При пациенти, които получават лечение с имуноглобулини или кръвни продукти, съдържащи имуноглобулини, като например кръв или плазма, се препоръчва да се изчака най-малко 6 седмици, а за предпочитане 3 месеца след края на лечението, преди приложение на Dengvaxia, за да се избегне неутрализиране на атенюираните вируси, съдържащи се във ваксината.

Dengvaxia не трябва да се прилага при лица, които получават имunosупресивно лечение като химиотерапия или високи дози системни кортикостероиди в рамките на 4 седмици преди ваксиниране (вж. точка 4.3).

Употреба с други ваксини

Dengvaxia е оценена в едно клинично проучване за съпътстващо приложение с Tdap (тетаничен токсин, дифтерийен токсин с намалено антигенно съдържание и безклетъчна ваксина срещу коклюш, адсорбирана) (629 серопозитивни за денга участници на изходното ниво на възраст от 9 до 60 години). Постигната е неинфериорност на хуморалния имуноен отговор спрямо всички антигени на Tdap, предизвикан от бустер доза на Tdap, приложена едновременно с първата доза Dengvaxia в сравнение с последователното приложение, когато се измерва 28 дни след бустер доза на Tdap при серопозитивни за денга участници. При серопозитивни за денга участници, първата доза Dengvaxia индуцира подобен имуноен отговор (по отношение на средните геометрични титри [GMT] и нивата на серопозитивност) срещу всичките 4 серотипа на денга в групите със съпътстващо и последователно приложение.

Dengvaxia е оценена в две клинични проучвания с двувалентни и четиривалентни ваксини срещу HPV (ваксина срещу човешки папиломавирус, рекомбинирана) (305 серопозитивни за денга участници на изходното ниво на възраст от 9 до 14 години и 197 серопозитивни за денга участници на изходното ниво на възраст от 9 до 13 години). Неинфериорността на хуморалния имуноен отговор спрямо двувалентни и четиривалентни HPV ваксини/Dengvaxia 28 дни след последната инжекция не може да бъде оценена поради ограничения брой участници, подлежащи на оценка. Анализите на имуногенността в групата със съпътстващо приложение и в групата с последователно приложение са само описателни.

Дувалентната HPV ваксина показва сходни GMT в групите със съпътстващо и последователно приложение, като GMT съотношенията между групите (съпътстващо/последователно приложение) са близки до 1, както за HPV-16, така и за HPV-18. GMT съотношенията между групите (съпътстващо/последователно приложение) са близки до 1 за всичките 4 серотипа на денга.

За четиривалентната HPV ваксина GMT съотношенията между групите (съпътстващо/последователно приложение) са близки до 1 за HPV-6 и около 0,80 за HPV-11, HPV-16 и HPV-18. GMT съотношенията между групите (съпътстващо/последователно приложение) са близки до 1 за серотипове 1 и 4, и близки до 0,80 за серотипове 2 и 3.

Клиничното значение на тези наблюдения не е известно.

Няма данни за повишена степен на реактогенност или промяна в профила на безопасност на ваксините, когато Tdap или HPV ваксини са прилагани едновременно с Dengvaxia в някое от тези проучвания.

Ако Dengvaxia трябва да се прилага едновременно с друга инжекционна ваксина, ваксините винаги трябва да се прилагат на различни места за инжектиране.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Има ограничени данни от употребата на Dengvaxia при бременни жени. Тези данни са недостатъчни, за да се направи заключение за липсата на потенциални ефекти на Dengvaxia върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането и постнаталното развитие.

Dengvaxia е жива атенюирана ваксина, поради което Dengvaxia е противопоказана по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция в продължение на поне един месец след всяка доза.

Кърмене

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на лактацията.

Има много ограничен опит за екскрецията на денга вируса в кърмата.

Като се има предвид, че Dengvaxia е жива атенюирана ваксина и че има много ограничен опит от постмаркетингови данни с Dengvaxia при кърмещи жени, ваксината е противопоказана по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания върху фертилитета.

Проучванията при животни не показват никакви вредни ефекти по отношение на женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Dengvaxia повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При лица на възраст от 6 до 45 години, най-често съобщаваните реакции независимо от серостатуса на денга преди ваксинацията, са главоболие (51%), болка на мястото на инжектиране (49%), неразположение (41%), миалгия (41%), астения (32%) и повишена температура (14%).

Нежеланите реакции настъпват в рамките на 3 дни след ваксинацията, с изключение на повишена температура, която се появява в рамките на 14 дни след инжекцията. Нежеланите реакции обикновено са леки до умерени по тежест и с кратка продължителност (0 до 3 дни).

Системните нежелани реакции са по-редки след втората и третата инжекция на Dengvaxia, в сравнение с първата инжекция.

Алергични, включително анафилактични реакции са съобщени много рядко. Като цяло, същите нежелани реакции, но с по-ниска честота, са наблюдавани при сероположителни за денга лица.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени според следните категории честота:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$

Много редки: ($< 1/10\ 000$)

Нежеланите реакции, събрани в рамките на 28 дни след всяка инжекция по време на клиничните изпитвания при лица на възраст от 6 до 45 години, върху реактогенна подгрупа от 1 492 възрастни и 4 434 деца, и нежеланите реакции, наблюдавани по време на постмаркетинговата употреба, при деца на възраст от 6 до 17 години са представени в **Таблица 1**, а при възрастни на възраст от 18 до 45 години в **Таблица 2**.

Таблица 1: Нежелани реакции от клинични проучвания и съобщени по време на постмаркетинговата употреба при деца (възраст от 6 до 17 години)

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Нечести	Инфекция на горните дихателни пътища
	Редки	Назофарингит
Нарушения на имунната система	Много редки	Алергични, включително анафилактични реакции*
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Редки	Замаяност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Ринорея Кашлица Орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Повръщане
	Редки	Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия
	Редки	Болка във врата
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Неразположение Астения Повишена температура Реакции на мястото на инжектиране (болка, еритема)
	Чести	Оток на мястото на инжектиране
	Нечести	Реакции на мястото на инжектиране (сърбеж, уплътнение, кръвоизлив, хематом)
	Редки	Втрисане

* Нежелани реакции от спонтанни съобщения.

Таблица 2: Нежелани реакции от клинични проучвания и съобщени по време на постмаркетинговата употреба при възрастни (възраст 18 до 45 години)

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Нечести	Инфекция на горните дихателни пътища Назофарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Лимфаденопатия
Нарушения на имунната система	Много редки	Алергични, включително анафилактични реакции*
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замаяност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Орофарингеална болка Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Гадене Повръщане Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия
	Нечести	Болка във врата Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране Неразположение Астения
	Чести	Повишена температура Реакции на мястото на инжектиране (еритем, хематом, оток, сърбеж)
	Нечести	Реакции на мястото на инжектиране (уплътнение, затопляне) Умора Втрисане
	Редки	Кръвоизлив на мястото на инжектиране

* Нежелани реакции от спонтанни съобщения.

Хоспитализирани и/или клинично тежки форми на треска денга в данните за дългосрочно проследяване на безопасността

При експлораторен анализ на дългосрочно проследяване след първата инжекция в три проучвания за ефикасност е наблюдаван повишен риск от хоспитализация за денга, включително клинично тежка форма на денга (предимно хеморагична треска Денга от 1 или 2 степен [CZO 1997]) при ваксинирани лица без предшестваща инфекция с денга. Данните, получени в основните клинични изпитвания показват, че за период от 6 години при лица без предшестваща инфекция с денга, рискът от тежка форма на денга се увеличава при лица на възраст от 6 до 16 години, ваксинирани с Dengvaxia, в сравнение с неваксинирани лица в същата възрастова група. Оценките от дългосрочния анализ показват, че началото на повишения риск е главно по време на 3-тата година след първата инжекция. Този повишен риск не е наблюдаван при лица, които преди това са били инфектирани с денга вирус (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Педиатрични данни при лица на възраст от 6 до 17 години

В педиатричната популация, повишена температура и еритема на мястото на инжектиране са наблюдавани с по-висока честота (много чести), отколкото при възрастни (чести). Уртикария (редки) се съобщава само при лица на възраст от 6 до 17 години (не е наблюдавана при възрастни).

Педиатрични данни при лица на възраст под 6 години, т.е. извън възрастта, за която е показанието

Реактогенната подгрупа при лица на възраст под 6 години включва 2 192 участници както следва: 1 287 лица на възраст под 2 години и 905 лица на възраст между 2 и 5 години.

При лица на възраст от 2 до 5 години, по-често се съобщава за оток на мястото на инжектиране (честота: много чести) в сравнение с лица на възраст над 6 години, като са съобщени и допълнителни нежелани събития (честота: нечести): макуло-папулозен обрив и намален апетит.

При лица на възраст от 2 до 5 години без предшестваща инфекция с денга, данните за дългосрочно проследяване на безопасността показват повишен риск от болестта денга, изискваща хоспитализация, включително клинично тежки случаи на денга при ваксинирани лица, в сравнение с неваксинирани лица (вж. точка 4.4).

При лица на възраст под 2 години, най-често съобщаваните нежелани реакции след всяка инжекция с Dengvaxia са повишена температура, раздразнителност, загуба на апетит, необичаен плач и болезненост на мястото на инжектиране.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не са съобщени случаи на предозиране.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BX/ все още не е определен

Механизъм на действие

Dengvaxia съдържа живи атеноирирани вируси. След приложение, вирусите се възпроизвеждат локално и предизвикват образуване на неутрализиращи антитела и клетъчно-медиран имунен отговор срещу четирите серотипа на денга вируса (вж. подробни данни по-долу, подточка „Имуногенност“).

Клинична ефикасност

Клиничната ефикасност на Dengvaxia е оценена в 3 проучвания: едно подкрепящо проучване фаза II за ефикасност (CYD23) в Тайланд и 2 основни мащабни проучвания фаза III за ефикасност, CYD14 в Азия (Индонезия, Малайзия, Филипини, Тайланд, Виетнам) и CYD15 в Латинска Америка (Бразилия, Колумбия, Хондурас, Мексико, Пуерто Рико).

В проучването фаза II общо 4 002 участници на възраст от 4 до 11 години са рандомизирани да получават Dengvaxia или контрола, независимо от предишна инфекция с денга. От тези участници, общо 3285 са на възраст от 6 до 11 години (2 184 в групата с ваксина и 1 101 в контролната група).

В двете основни проучвания фаза III (CYD14 и CYD15), общо около 31 000 участници на възраст от 2 до 16 години са рандомизирани да получават Dengvaxia, или плацебо, независимо от предшестваща инфекция с денга. От тези участници 19 107 участници, които са получавали Dengvaxia (5 193 участници в CYD14 и 13 914 в CYD15) и 9 538 участници, които са получавали плацебо (2 598 в CYD14 и 6 940 в CYD15) са на възраст от 6 до 16 години.

В началото на изпитвания CYD14 и CYD15, серологичното разпространение на денга сред общата популация в центровете на изпитването варира от 52,8%-81,1% в CYD14 (Азиатско-тихоокеански район) и 55,7%-92,7% в CYD15 (Латинска Америка).

Ефикасността е оценена по време на активна фаза от 25 месеца, в която наблюдението има за цел максимално откриване на всички симптоматични вирусологично потвърдени случаи на денга (virologically-confirmed dengue, VDC), независимо от тежестта. Активното откриване на симптоматични случаи на денга започва от деня на първата инжекция и продължава докато всеки пациент не бъде наблюдаван най-малко 13 месеца след третата инжекция.

За първичната крайна точка, честотата на симптоматични VCD случаи, възникващи по време на 12-месечния период от 28-ия ден след третата инжекция е сравнена между групата на ваксинираните и контролната група.

Извършени са експлораторни анализи на ефикасността на ваксината според серологичния статус на денга, измерен чрез неутрализационен тест за намаляване на плаките (PRNT50) на изходно ниво (преди първата инжекция) в подгрупата за имуногенност от по 2 000 участници в CYD14 и CYD15 и 300 участници в CYD23. От 2 580-те участници на възраст от 6 до 16 години в тази подгрупа (приблизително 80%), които са били серопозитивни за денга на изходно ниво, 1 729 участници са получили ваксината (656 участници в CYD14 и 1 073 в CYD15), а 851 участници са получили плацебо (339 в CYD14 и 512 в CYD15) (вж. също подточка „Имуногенност“).

Клинични данни за ефикасност при лица на възраст от 6 до 16 години в ендемични райони, при всеки серостатус на изходно ниво

Резултатите за ефикасност на ваксината (VE) според първичната крайна точка (симптоматични VCD случаи, възникващи през 25-месечния период след първата доза) при лица на възраст от 6

до 16 години (всеки серостатус на изходно ниво), са показани в **Таблица 3** за проучвания CYD14, CYD15 и CYD23.

Таблица 3: Ефикасност на ваксината (VE) срещу симптоматични VCD случаи по време на 25-месечния период след първата доза, причинени от някой от 4-те серотипа при лица на възраст от 6 до 16 години (всеки серостатус на изходно ниво)

	CYD14		CYD15		CYD23		Сборни CYD14+CYD15		Сборни* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксината	Контролна група
Случаи/ човеко години	166/1035 2	220/5039	227/2688 3	385/1320 4	62/4336	46/2184	393/37235	605/1824 3	455/4157 1	651/2042 7
VE % (95%CI)	63,3 (54,9 ; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

N: брой участници на проучване

Случаи: брой на участниците с поне един симптоматичен вирусологично потвърден епизод на денга в разглеждания период.

Човекогоди: сумата от време в риск (в години) за участниците през периода на проучването.

CI: доверителен интервал.

* Сборните резултати от CYD14, 15 и 23 трябва да се интерпретират внимателно, поради различия в потвърдителния тест за Денга и определението за остро фебрилно заболяване между CYD14/15 и CYD23.

При лица на възраст от 6 до 16 години, ефикасността на Dengvaxia спрямо симптоматични вирусологично потвърдени случаи на денга (VCD), причинени от някой от 4-те серотипа, е доказана във всичките три проучвания - CYD14, CYD15 и CYD23 (вж. **Таблица 3**).

Клинични данни за ефикасност при лица на възраст от 6 до 16 години в ендемични райони, серопозитивни за денга на изходно ниво

VE при симптоматични VCD при лица на възраст от 6 до 16 години

Резултатите за ефикасност на ваксината (VE) според експлораторен анализ на симптоматични VCD случаи, възникващи по време на 25-месечния период след първата доза при лица на възраст от 6 до 16 години, серопозитивни на изходно ниво, са показани в **Таблица 4** за подгрупата за имуногенност на проучвания CYD14, CYD15 и CYD23.

Таблица 4: VE срещу симптоматични VCD случаи по време на 25-месечния период след първата доза, причинени от някой от 4-те серотипа при участници на възраст от 6 до 16 години (серопозитивни за денга на изходно ниво)

	CYD14		CYD15		CYD23		Сборни CYD14+CYD15		Сборни * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксина та	Контролна група	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксината	Контрол на група
Случаи/ човеко години	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95%CI)	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

N: брой участници на проучване

Случаи: брой на участниците с поне един симптоматичен вирусологично потвърден епизод на денга в разглеждания период.

Човекогоди: сумата от време в риск (години) за участниците през периода на проучването.

CI: доверителен интервал.

NC: Не се изчислява (липсата на случаи в групата с ваксината и контролната група не позволява изчисляването на VE и CI)

* Сборните резултати от CYD14, 15 и 23 трябва да се интерпретират внимателно, поради различия в потвърдителния тест за Денга и определеното за остро фебрилно заболяване между CYD14/15 и CYD23.

Четири серотипа допринасят за общата ефикасност на ваксината (VE). Данните са ограничени, тъй като имунният статус на изходно ниво първоначално е събран за ограничена подгрупа участници. VE срещу симптоматични VCD, причинени от серотип 1 [76,8 (46,1; 90,0)] и серотип 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] показва тенденция да е по-ниска в сравнение със серотип 3 [89,6 (63,7; 97,0)] и серотип 4 [96,5 (73,4; 99,5)] през 25-месечния период след първата доза, при участници на възраст от 6 до 16 години, които са серопозитивни на изходно ниво (подгрупа за имуногенност на проучвания CYD14, CYD15 и CYD23). Ефикасността показва тенденция да е малко по-ниска при възрастта 6-8 години, в сравнение с деца на възраст 9-16 години.

VE при тежки VCD и такива, довели до хоспитализация при лица на възраст от 6 до 16 години
При участници на възраст от 6 до 16 години, серопозитивни за денга на изходно ниво (подгрупа за имуногенност), са съобщени два клинично тежки VCD в CYD14 и един в CYD15 през 25-месечния период след първата инжекция в контролната група спрямо нито един в групата с ваксината. Съобщени са осем VCD, които са хоспитализирани в CYD14 в контролната група спрямо нито един в групата на ваксинираните и два случая на хоспитализирани VCD в CYD15, спрямо нито един в групата с ваксината. Тези данни не са убедителни поради малкия брой случаи в подгрупата за имуногенност.

Ефикасността е оценена в ендемични райони с умерено високо разпространение на болестта. Степента на защита не може да бъде екстраполирана към други епидемиологични ситуации.

Клинични данни за ефикасност при участници на възраст от 17 до 45 години в ендемични райони

Не е провеждано клинично проучване за ефикасност при участници на възраст от 17 до 45 години от ендемични райони. Клиничната ефикасност на ваксината се основава на позоваване на данните за имуногенност (вж. по-долу точка „Данни за имуногенност при участници на възраст от 18 до 45 години в ендемични райони“).

Дългосрочна защита

Ограничените данни показват тенденция за намаляване на ефикасността с течение на времето. През последните 2 години на проследяване (година 5 и 6) след първата доза, ефикасността на

ваксината спрямо симптоматични VCD (подгрупа за имуногенност, сборни данни CYD14+CYD15) е 14,6% (95% CI: -74,7; 58,3) при лица на възраст от 6 до 16 години с предишна инфекция с денга. Персистирането на ефикасността може да варира според епидемиологичната ситуация.

Имуногенност

Не е установена имунна корелация на защитата. По време на клиничното разработване са събрани данни за имуногенност при общо около 7 262 лица на възраст от 9 месеца до 60 години, които са получили най-малко една инжекция с ваксината.

От тези лица, общо 3 498 лица на възраст от 6 до 45 години от ендемични райони и имунитет срещу денга са получили поне една инжекция с Dengvaxia. Повечето от лицата са на възраст от 6 до 17 години (n = 2836).

По време на клиничното разработване са измерени титри на неутрализиращи антитела за всеки серотип с помощта на неутрализационен тест за намаляване на плаките (plaque reduction neutralization test, PRNT) и са представени като средно геометрични титри (geometric mean titers, GMTs).

В следващите таблици, серологичният статус за денга на изходно ниво (преди първата инжекция) е определен като:

- Сероположителен за денга, ако PRNT50 титър е ≥ 10 [1/dil] (долната граница на количествено определяне, LLOQ) спрямо най-малко един серотип.
- Сероотрицателен за денга, ако PRNT50 титър е < долната граница на количествено определяне спрямо който и да е от 4-те серотипа.

Данни за имуногенност при участници на възраст от 6 до 8 години в ендемични райони

Средно геометричните титри (GMTs) на изходно ниво и 28 дни след 3-тата доза при лица на възраст от 6 до 8 години в проучване CYD14 са показани в Таблица 5.

Таблица 5: Имуногенност при серопозитивни за денга лица на възраст от 6 до 8 години в CYD14 от ендемични райони

Проучване	N	Серотип 1		Серотип 2		Серотип 3		Серотип 4	
		GMT Преди 1- ва доза (95%CI)	GMT След 3-та доза (95%CI)	GMT Преди 1- ва доза (95%CI)	GMT След 3-та доза (95%CI)	GMT Преди 1- ва доза (95%CI)	GMT След 3-та доза (95%CI)	GMT Преди 1- ва доза (95%CI)	GMT След 3-та доза (95%CI)
CYD14	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86,0; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63,0)	175 (145; 211)

N: брой лица с наличен титър на антитела за съответната крайна точка

Серопозитивни лица са лицата с титри над или равни на LLOQ спрямо най-малко един серотип на денга на изходно ниво

CI: Доверителен интервал

CYD14: Индонезия, Малайзия, Филипините, Тайланд, Виетнам.

Данни за имуногенност при участници на възраст от 9 до 17 години в ендемични райони

GMTs на изходно ниво и 28 дни след 3-тата доза при лица на възраст от 9 до 16 години в проучвания CYD14 и CYD15 са показани в Таблица 6.

Таблица 6: Имуногенност при серопозитивни за денга лица на възраст от 9 до 16 години в CYD14 и CYD15 от ендемични райони

Проучване	N	Серотип 1		Серотип 2		Серотип 3		Серотип 4	
		GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (95%CI)	GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (95%CI)	GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (95%CI)	GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (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: брой лица с наличен титър на антитела за съответната крайна точка

Сероположителни лица са лицата с титри над или равни на LLOQ спрямо най-малко един серотип на денга на изходно ниво

CI: Доверителен интервал

CYD14: Индонезия, Малайзия, Филипините, Тайланд, Виетнам.

CYD15: Бразилия, Колумбия, Хондурас, Мексико, Пуерто Рико.

Данни за имуногенност при участници на възраст от 18 до 45 години в ендемични райони

Имуногенността на крайната форма на CYD ваксината срещу денга при възрастни на възраст от 18 до 45 години в ендемични райони е оценена в 3 проучвания, проведени в Азиатско-тихоокеанския район (CYD22 във Виетнам, CYD28 в Сингапур и CYD47 в Индия).

GMTs на изходно ниво и 28 дни след 3-тата доза при лица на възраст от 18 до 45 години са показани в Таблица 7.

Таблица 7: Имуногенност при серопозитивни за денга лица на възраст от 18 до 45 години от ендемични райони

Проучване	N	Серотип 1		Серотип 2		Серотип 3		Серотип 4	
		GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (95%CI)	GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (95%CI)	GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (95%CI)	GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (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: брой лица с наличен титър на антитела за съответната крайна точка

Сероположителни лица са лицата с титри над или равни на LLOQ спрямо най-малко един серотип на денга на изходно ниво

CI: Доверителен интервал

CYD28: Ниско ендемична страна

CYD22: Виетнам; CYD28: Сингапур; CYD47: Индия;

Свързването на ефикасността се основава на наличните по-горе данни и общите резултати. Данните за имуногенност, налични от проучванията при възрастни от 18 до 45-годишна възраст в ендемични райони, показват, че в проучвания CYD14 и CYD15 средно геометричните титри (GMTs) след 3-тата инжекция спрямо всеки серотип са като цяло по-високи при възрастни, отколкото при деца и юноши. Поради това се очаква защита при възрастни в ендемичните райони, въпреки че действителната степен на ефикасност по отношение на наблюдаваната при деца и юноши е неизвестна.

Дългосрочно персистиране на антитела

GMTs персистират след 3-тата доза до 5 години при участници на възраст 6 години и повече в проучвания CYD14 и CYD15. На 5-тата година след третата инжекция, GMTs все още са по-високи от GMTs преди ваксинацията, въпреки намаляването на GMTs спрямо всички 4 серотипа в сравнение с GMTs след 3-тата доза. Нивата на GMTs зависят от възрастта и серологичния статус за денга на изходно ниво.

Ефектът на бустер дозата е оценен при участници на възраст 9-50 години, живеещи в ендемични области след 3-дозова ваксинационна схема (проучвания CYD63, CYD64, CYD65). Не се наблюдава, или се наблюдава умерено преходно повишаване на титрите на неутрализиращите Ab след бустера. Бустер ефектът е променлив при различните серотипове и проучвания. По отношение на механизмите и клиничните последици остава неясно защо има липса/ограничен ефект от бустер доза при Dengvaxia.

5.2 Фармакокинетични свойства

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с Dengvaxia.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за безопасност не показват особен риск за хора на базата на проучванията за токсичност при многократно прилагане, включително оценка на локалната поносимост и програмата за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

В проучване за разпространение и отделяне не е наблюдавано отделяне на РНК на Dengvaxia, поради което няма риск от разпространение в околната среда или предаване на вируса от ваксинирани лица. Проучване за невровирулентност показва, че CYD ваксината срещу денга не е невротоксична.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

Незаменими аминокиселини, включително фенилаланин

Заменими аминокиселини

Аргинин хидрохлорид

Захароза

Трехалоза дихидрат

Сорбитол (E420)

Трометамол

Урея

Солна киселина и натриев хидроксид за корекция на рН

Разтворител:

Натриев хлорид

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Dengvaxia не трябва да се смесва с друга ваксина или лекарствен продукт.

6.3 Срок на годност

3 години

След реконституиране с предоставения разтворител, Dengvaxia трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на Dengvaxia вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

- Прах (1 доза) във флакон (стъкло тип I), със запушалка (халобутил) и отчупващо се капаче (алуминий, полипропилен) + 0,5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), с бутало (халобутил) и капаче (еластомер) с 2 отделни игли.

Опаковка по 1 или 10.

- Прах (1 доза) във флакон (стъкло тип I), със запушалка (халобутил) и отчупващо се капаче (алуминий, полипропилен) + 0,5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), с бутало (халобутил) и капаче (еластомер).

Опаковка по 1 или 10.

Върхът на капачките на предварително напълнените спринцовки съдържа естествена гума (производно на латекс).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Трябва да се избягва контакт с дезинфектанти, тъй като те може да инактивират вирусите на ваксината.

Dengvaxia трябва да се реконституира преди приложение.

Dengvaxia се реконституира чрез прехвърляне на цялото количество разтворител (0,4% разтвор на натриев хлорид), предоставено в предварително напълнената спринцовка със син етикет, във флакона с лиофилизиран прах с жълтозелено отчупващо се капаче.

1. Прикрепете стерилна игла към предварително напълнената спринцовка за прехвърляне на разтворителя. Иглата трябва да бъде прикрепена плътно към спринцовката чрез завъртане с четвърт оборот.
2. Прехвърлете цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка във флакона, съдържащ праха.
3. Разклатете внимателно, докато прахът се разтвори напълно.

Суспензията трябва да се провери визуално преди приложение. След реконституиране, Dengvaxia е бистра, безцветна течност с възможно наличие на бели до полупрозрачни частици (от ендогенен характер).

След пълно разтваряне, дозата 0,5 ml от реконституираната суспензия се изтегля в същата спринцовка. За инжектиране, на спринцовката трябва да се постави нова стерилна игла.

След реконституиране с предоставения разтворител, Dengvaxia трябва да се използва незабавно.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Франция

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1338/001

EU/1/18/1338/002

EU/1/18/1338/003

EU/1/18/1338/004

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 декември 2018 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>



Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dengvaxia прах и разтворител за инжекционна суспензия в многодозови опаковки
Четиривалентна ваксина срещу денга (жива, атенюирана)
[dengue tetravalent vaccine (live, attenuated)]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След реконституиране една доза (0,5 ml) съдържа:

Химерен жълта треска/денга вирус серотип 1* (жив, атенюиран) 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/доза**
Chimeric yellow fever dengue virus serotype 1* (live, attenuated)]
Химерен жълта треска/денга вирус серотип 2* (жив, атенюиран) 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/доза**
Chimeric yellow fever dengue virus serotype 2* (live, attenuated)]
Химерен жълта треска/денга вирус серотип 3* (жив, атенюиран) 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/доза**
Chimeric yellow fever dengue virus serotype 3* (live, attenuated)]
Химерен жълта треска/денга вирус серотип 4* (жив, атенюиран) 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/доза**
Chimeric yellow fever dengue virus serotype 4* (live, attenuated)]

*Произведен във Vero клетки чрез рекомбинантна ДНК технология. Този продукт съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).

**CCID₅₀: 50% инфекциозна доза за клетъчна култура.

Помощни вещества с известно действие: (вж. точка 4.4)

Фенилаланин.....8 микрограма

Сорбитол.....1,76 милиграма

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия

Преди реконституиране, ваксината е бял, хомогенен, лиофилизиран прах с възможна ретракция в основата (възможна пръстеновидна форма).

Разтворителят е бистър безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Dengvaxia е показана за превенция на болестта денга, причинена от денга вирус серотип 1, 2, 3 и 4 при лица на възраст от 6 до 45 години с потвърдена с тест предишна инфекция с денга (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Dengvaxia трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Деца и възрастни от 6 до 45 годишна възраст

Схемата за ваксинация се състои от 3 инжекции на една реконституирана доза (0,5 ml), приложени на 6-месечни интервали.

Бустер доза

Допълнителната полза и подходящото време за бустер доза(и) не са установени. Наличните до момента данни са включени в точка 5.1.

Педиатрична популация на възраст под 6 години

Dengvaxia не трябва да се използва при деца на възраст под 6 години (вж. точки 4.4. и 4.8). Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 6 години не са установени (вж. точки 4.8. и 5.1).

Начин на приложение

Dengvaxia трябва да се прилага само на лица с предишна инфекция с денга. Предишната инфекция с денга трябва да бъде потвърдена с документиран тест, или да се направи тест преди ваксинацията (вж. точка 4.4).

Имунизацията трябва да се извърши чрез подкожно инжектиране (s.c.), за предпочитане в горната част на ръката в делтоидната област.

Да не се прилага чрез вътресъдова инжекция.

За указания относно реконституирането на Dengvaxia преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или след предишно приложение на Dengvaxia или ваксина, съдържаща същите компоненти.
- Лица с вроден или придобит клетъчно-медиран имунен дефицит, включително имunosупресивно лечение като химиотерапия или високи дози системни кортикостероиди (напр. 20 mg или 2/mg/kg преднизон за 2 седмици или повече), в рамките на 4 седмици преди ваксинация.
- Лица със симптоматична HIV инфекция или с асимптоматична HIV инфекция, придружена от данни за нарушена имунна функция.
- Бременни жени (вж. точка 4.6).
- Жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

Трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след прилагане на ваксината.

Интеркурентно заболяване

Приложението на Dengvaxia трябва да се отложи при лица, страдащи от умерено до тежко фебрилно или остро заболяване.

Синкоп

Синкоп (припадък) може да настъпи след или дори преди всяка ваксинация като психогенна реакция към инжектирането с игла. Трябва да има установени процедури за предотвратяване на нараняване в резултат на падане и овладяване на реакциите на синкоп.

Скрининг преди ваксинация за предишна инфекция с денга

Лица, които преди това не са били заразени с денга вирус, не трябва да бъдат ваксинирани поради повишен риск от хоспитализация за денга и клинично тежка денга, наблюдавана по време на дългосрочното проследяване в основните клинични изпитвания при ваксинирани лица, които преди това не са били заразени (вж. точка 4.8).

При липса на документирана предишна инфекция с денга вирус, предшестващата инфекция трябва да бъде потвърдена с тест преди ваксинация (вж. точка 4.2). За да се избегне ваксиниране на фалшиво положителни лица, трябва да се използват само методи за изследване, които дават адекватни резултати по отношение на специфичността и кръстосаната реактивност въз основа на местната епидемиология на заболяването в съответствие с официалните препоръки.

В неендемични райони или места с ниска степен на предаване, използването на ваксината трябва да бъде ограничено до лица, при които има голяма вероятност от бъдеща експозиция на денга.

Колкото по-нисък е процентът на действително серопозитивните лица, толкова по-висок е рискът от фалшиво серопозитивни резултати при който и да е тест, използван за определяне на серологичния статус на денга. Ето защо, изследването преди ваксинация и ваксинацията трябва да бъдат ограничени до лица, при които има голяма вероятност от инфекция с денга в миналото (напр. лица, които са преди са живели или са имали повтарящ се престой в ендемични области). Целта е да се сведе до минимум рискът от получаване на фалшиво положителен резултат от теста.

Специални популации

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция в продължение на поне един месец след всяка доза (вж. точка 4.6).

Пътуващи

Няма клинични данни в подкрепа на ваксинирането на лица, живеещи в неендемични райони, при които вероятността да са инфектирани с денга в миналото е малка, които само от време на време пътуват до ендемични райони. Поради това не се препоръчва ваксиниране на тези лица.

Защита

Възможно е да не се получи защитен имунен отговор с Dengvaxia при всички ваксинирани. Препоръчва се прилагането на лични предпазни мерки срещу ухапвания от комари да продължи и след ваксинирането.

Dengvaxia съдържа фенилаланин, натрий и сорбитол

Dengvaxia съдържа 8 микрограма фенилаланин във всяка доза от 0,5 ml. Фенилаланинът може да е вреден за хора с фенилкетонурия (ФКУ), рядко генетично нарушение, при което фенилаланинът се натрупва, тъй като организмът не може да го отстрани по подходящ начин.

Dengvaxia съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,5 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

Dengvaxia съдържа 1,76 милиграма сорбитол във всяка доза от 0,5 ml.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При пациенти, които получават лечение с имуноглобулини или кръвни продукти, съдържащи имуноглобулини, като например кръв или плазма, се препоръчва да се изчака най-малко 6 седмици, а за предпочитане 3 месеца след края на лечението, преди приложение на Dengvaxia, за да се избегне неутрализиране на атенюираните вируси, съдържащи се във ваксината.

Dengvaxia не трябва да се прилага при лица, които получават имunosупресивно лечение като химиотерапия или високи дози системни кортикостероиди в рамките на 4 седмици преди ваксиниране (вж. точка 4.3).

Употреба с други ваксини

Dengvaxia е оценена в едно клинично проучване за съпътстващо приложение с Tdap (тетаничен токсин, намалено антигенно съдържание на дифтериен токсин и безклетъчна ваксина срещу коклюш, адсорбирана) (629 серопозитивни за денга лица на изходно ниво, на възраст от 9 до 60 години). Постигната е неинфериорност на хуморалния имуноен отговор спрямо всички антигени на Tdap, предизвикан от бустер доза на Tdap, приложена едновременно с първата доза Dengvaxia в сравнение с последователното приложение, когато се измерва 28 дни след бустер доза на Tdap при серопозитивни за денга лица. При серопозитивни за денга лица, първата доза Dengvaxia индуцира подобен имуноен отговор (по отношение на средните геометрични титри [GMTs] и нивата на серопозитивност) срещу всичките 4 серотипа на денга в групите със съпътстващо и последователно приложение.

Dengvaxia е оценена в две клинични проучвания с двувалентни и четиривалентни ваксини за HPV (ваксина срещу човешки папиломавирус, рекомбинирана) (305 серопозитивни за денга лица на изходно ниво, на възраст от 9 до 14 години и 197 серопозитивни за денга лица на изходно ниво, на възраст от 9 до 13 години). Неинфериорността на хуморалния имуноен отговор спрямо двувалентни и четиривалентни HPV ваксини / Dengvaxia 28 дни след последната инжекция не може да бъде оценена поради ограничения брой участници, подложени на оценка. Анализите на имуногенността в групата със съпътстващо приложение и в групата с последователно приложение са само описателни.

Дувалентната HPV ваксина показва сходни GMT в групите със съпътстващо и последователно приложение, като GMT съотношенията между групите (съпътстващо/последователно приложение) са близки до 1, както за HPV-16, така и за HPV-18. GMT съотношенията между групите (съпътстващо/последователно приложение) са близки до 1 за всичките 4 серотипа на денга.

За четиривалентната HPV ваксина GMT съотношенията между групите (съпътстващо/последователно приложение) са близки до 1 за HPV-6 и около 0,80 за HPV-11, HPV-16 и HPV-18. GMT съотношенията между групите (съпътстващо/последователно приложение) са близки до 1 за серотипове 1 и 4, и близки до 0,80 за серотипове 2 и 3.

Клиничното значение на тези наблюдения не е известно.

Няма данни за повишена степен на реактогенност или промяна в профила на безопасност на ваксините, когато Tdap или HPV ваксини са били прилагани едновременно с Dengvaxia в някои от тези проучвания.

Ако Dengvaxia трябва да се прилага едновременно с друга инжекционна ваксина, ваксините винаги трябва да се прилагат на различни места за инжектиране.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Има ограничени данни от употребата на Dengvaxia при бременни жени. Тези данни са недостатъчни, за да се направи заключение за липсата на потенциални ефекти на Dengvaxia върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането и постнаталното развитие. Dengvaxia е жива атенюирана ваксина, поради което Dengvaxia е противопоказана по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция в продължение на поне един месец след всяка доза.

Кърмене

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на лактацията.

Има много ограничен опит за екскрецията на денга вируса в кърмата.

Като се има предвид, че Dengvaxia е жива атенюирана ваксина и че има много ограничен опит от постмаркетингови данни с Dengvaxia при кърмещи жени, ваксината е противопоказана по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания върху фертилитета.

Проучванията при животни не показват никакви вредни ефекти по отношение на женския фертилитет (вж. точка 5.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Dengvaxia повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При лица на възраст от 6 до 45 години, най-често съобщаваните реакции независимо от серостатуса на денга преди ваксинацията, са главоболие (51%), болка на мястото на инжектиране (49%), неразположение (41%), мигалгия (41%), астения (32%) и повишена температура (14%).

Нежеланите реакции настъпват в рамките на 3 дни след ваксинацията, с изключение на повишена температура, която се появява в рамките на 14 дни след инжекцията. Нежеланите реакции обикновено са леки до умерени по тежест и с кратка продължителност (0 до 3 дни).

Системните нежелани реакции са по-редки след втората и третата инжекция на Dengvaxia, в сравнение с първата инжекция.

Алергични, включително анафилактични реакции са съобщени много рядко. Като цяло, същите нежелани реакции, но с по-ниска честота, са наблюдавани при сероположителни за денга лица.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени според следните категории честота:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$

Много редки: ($< 1/10\ 000$)

Нежеланите реакции, събрани в рамките на 28 дни след всяка инжекция по време на клиничните изпитвания при лица на възраст от 6 до 45 години, върху реактогенна подгрупа от 1 492 възрастни и 4 434 деца, и нежеланите реакции, наблюдавани по време на постмаркетинговата употреба, при деца на възраст от 6 до 17 години са представени в **Таблица 1**, а при възрастни на възраст от 18 до 45 години в **Таблица 2**.

Таблица 1: Нежелани реакции от клинични проучвания и съобщени по време на постмаркетинговата употреба при деца (възраст от 6 до 17 години)

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Нечести	Инфекция на горните дихателни пътища
	Редки	Назофарингит
Нарушения на имунната система	Много редки	Алергични, включително анафилактични реакции*
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Редки	Замаяност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Ринорея Кашлица Орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Повръщане
	Редки	Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия
	Редки	Болка във врата
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Неразположение Астения Повишена температура Реакции на мястото на инжектиране (болка, еритема)
	Чести	Оток на мястото на инжектиране
	Нечести	Реакции на мястото на инжектиране (сърбеж, уплътнение, кръвоизлив, хематом)
	Редки	Втрисане

* Нежелани реакции от спонтанни съобщения.

Таблица 2: Нежелани реакции от клинични проучвания и съобщени по време на постмаркетинговата употреба при възрастни (възраст 18 до 45 години)

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Нечести	Инфекция на горните дихателни пътища Назофарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Лимфаденопатия
Нарушения на имунната система	Много редки	Алергични, включително анафилактични реакции*
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замаяност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Орофарингеална болка Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Гадене Повръщане Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия
	Нечести	Болка във врата Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране Неразположение Астения
	Чести	Повишена температура Реакции на мястото на инжектиране (еритем, хематом, оток, сърбеж)
	Нечести	Реакции на мястото на инжектиране (уплътнение, затопляне) Умора Втрисане
	Редки	Кръвоизлив на мястото на инжектиране

* Нежелани реакции от спонтанни съобщения.

Хоспитализирани и/или клинично тежки форми на треска денга в данните за дългосрочно проследяване на безопасността

При експлораторен анализ на дългосрочно проследяване след първата инжекция в три проучвания за ефикасност е наблюдаван повишен риск от хоспитализация за денга, включително клинично тежка форма на денга (предимно хеморагична треска Денга от 1 или 2 степен [CZO 1997]) при ваксинирани лица без предшестваща инфекция с денга. Данните, получени в основните клинични изпитвания показват, че за период от 6 години при лица без предшестваща инфекция с денга, рискът от тежка форма на денга се увеличава при лица на възраст от 6 до 16 години, ваксинирани с Dengvaxia, в сравнение с неваксинирани лица в същата възрастова група. Оценките от дългосрочния анализ показват, че началото на повишения риск е главно по време на 3-тата година след първата инжекция. Този повишен риск не е наблюдаван при лица, които преди това са били инфектирани с денга вирус (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Педиатрични данни при лица на възраст от 6 до 17 години

В педиатричната популация, повишена температура и еритема на мястото на инжектиране са наблюдавани с по-висока честота (много чести), отколкото при възрастни (чести).

Уртикария (редки) се съобщава само при лица на възраст от 6 до 17 години (не е наблюдавана при възрастни).

Педиатрични данни при лица на възраст под 6 години, т.е. извън възрастта, за която е показанието

Реактогенната подгрупа при лица на възраст под 6 години включва 2 192 участници както следва: 1 287 лица на възраст под 2 години и 905 лица на възраст между 2 и 5 години.

При лица на възраст от 2 до 5 години, по-често се съобщава за оток на мястото на инжектиране (честота: много чести) в сравнение с лица на възраст над 6 години, като са съобщени и допълнителни нежелани събития (честота: нечести): макуло-папулозен обрив и намален апетит.

При лица на възраст от 2 до 5 години без предшестваща инфекция с денга, данните за дългосрочно проследяване на безопасността показват повишен риск от болестта денга, изискваща хоспитализация, включително клинично тежки случаи на денга при ваксинирани лица, в сравнение с неваксинирани лица (вж. точка 4.4).

При лица на възраст под 2 години, най-често съобщаваните нежелани реакции след всяка инжекция с Dengvaxia са повишена температура, раздразнителност, загуба на апетит, необичаен плач и болезненост на мястото на инжектиране.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не са съобщени случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BX/ все още не е определен

Механизъм на действие

Dengvaxia съдържа живи атеноирирани вируси. След приложение, вирусите се възпроизвеждат локално и предизвикват образуване на неутрализиращи антитела и клетъчно-медиран имунен отговор срещу четирите серотипа на денга вируса (вж. подробни данни по-долу, подточка „Имуногенност“).

Клинична ефикасност

Клиничната ефикасност на Dengvaxia е оценена в 3 проучвания: едно подкрепящо проучване фаза II за ефикасност (CYD23) в Тайланд и 2 основни мащабни проучвания фаза III за ефикасност, CYD14 в Азия (Индонезия, Малайзия, Филипини, Тайланд, Виетнам) и CYD15 в Латинска Америка (Бразилия, Колумбия, Хондурас, Мексико, Пуерто Рико).

В проучването фаза II общо 4 002 участници на възраст от 4 до 11 години са рандомизирани да получават Dengvaxia или контрола, независимо от предишна инфекция с денга. От тези участници, общо 3 285 са на възраст от 6 до 11 години (2 184 в групата с ваксина и 1 101 в контролната група).

В двете основни проучвания фаза III (CYD14 и CYD15), общо около 31 000 участници на възраст от 2 до 16 години са рандомизирани да получават Dengvaxia, или плацебо, независимо от предшестваща инфекция с денга. От тези участници 19 107 участници, които са получавали Dengvaxia (5 193 участници в CYD14 и 13 914 в CYD15) и 9 538 участници, които са получавали плацебо (2 598 в CYD14 и 6 940 в CYD15) са на възраст от 6 до 16 години.

В началото на изпитвания CYD14 и CYD15, серологичното разпространение на денга сред общата популация в центровете на изпитването варира от 52,8%-81,1% в CYD14 (Азиатско-тихоокеански район) и 55,7%-92,7% в CYD15 (Латинска Америка).

Ефикасността е оценена по време на активна фаза от 25 месеца, в която наблюдението има за цел максимално откриване на всички симптоматични вирусологично потвърдени случаи на денга (virologically-confirmed dengue, VDC), независимо от тежестта. Активното откриване на симптоматични случаи на денга започва от деня на първата инжекция и продължава докато всеки пациент не бъде наблюдаван най-малко 13 месеца след третата инжекция.

За първичната крайна точка, честотата на симптоматични VCD случаи, възникващи по време на 12-месечния период от 28-ия ден след третата инжекция е сравнена между групата на ваксинираните и контролната група.

Извършени са експлораторни анализи на ефикасността на ваксината според серологичния статус на денга, измерен чрез неутрализационен тест за намаляване на плаките (PRNT50) на изходно ниво (преди първата инжекция) в подгрупата за имуногенност от по 2 000 участници в CYD14 и CYD15 и 300 участници в CYD23. От 2 580-те участници на възраст от 6 до 16 години в тази подгрупа (приблизително 80%), които са били серопозитивни за денга на изходно ниво, 1 729 участници са получили ваксината (656 участници в CYD14 и 1 073 в CYD15), а 851 участници са получили плацебо (339 в CYD14 и 512 в CYD15) (вж. също подточка „Имуногенност“).

Клинични данни за ефикасност при лица на възраст от 6 до 16 години в ендемични райони, при всеки серостатус на изходно ниво

Резултатите за ефикасност на ваксината (VE) според първичната крайна точка (симптоматични VCD случаи, възникващи през 25-месечния период след първата доза) при лица на възраст от 6

до 16 години (всеки серостатус на изходно ниво), са показани в **Таблица 3** за проучвания CYD14, CYD15 и CYD23.

Таблица 3: Ефикасност на ваксината (VE) срещу симптоматични VCD случаи по време на 25-месечния период след първата доза, причинени от някой от 4-те серотипа при лица на възраст от 6 до 16 години (всеки серостатус на изходно ниво)

	CYD14		CYD15		CYD23		Сборни CYD14+CYD15		Сборни* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксината	Контролна група
Случаи/ човеко години	166/1035 2	220/5039	227/2688 3	385/1320 4	62/4336	46/2184	393/37235	605/1824 3	455/4157 1	651/2042 7
VE % (95%CI)	63,3 (54,9 ; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

N: брой участници на проучване

Случаи: брой на участниците с поне един симптоматичен вирусологично потвърден епизод на денга в разглеждания период.

Човекогоди: сумата от време в риск (в години) за участниците през периода на проучването.

CI: доверителен интервал.

* Сборните резултати от CYD14, 15 и 23 трябва да се интерпретират внимателно, поради различия в потвърдителния тест за Денга и определението за остро фебрилно заболяване между CYD14/15 и CYD23.

При лица на възраст от 6 до 16 години, ефикасността на Dengvaxia спрямо симптоматични вирусологично потвърдени случаи на денга (VCD), причинени от някой от 4-те серотипа, е доказана във всичките три проучвания - CYD14, CYD15 и CYD23 (вж. **Таблица 3**).

Клинични данни за ефикасност при лица на възраст от 6 до 16 години в ендемични райони, серопозитивни за денга на изходно ниво

VE при симптоматични VCD при лица на възраст от 6 до 16 години

Резултатите за ефикасност на ваксината (VE) според експлораторен анализ на симптоматични VCD случаи, възникващи по време на 25-месечния период след първата доза при лица на възраст от 6 до 16 години, серопозитивни на изходно ниво, са показани в **Таблица 4** за подгрупата за имуногенност на проучвания CYD14, CYD15 и CYD23.

Таблица 4: VE срещу симптоматични VCD случаи по време на 25-месечния период след първата доза, причинени от някой от 4-те серотипа при участници на възраст от 6 до 16 години (серопозитивни за денга на изходно ниво)

	CYD14		CYD15		CYD23		Сборни CYD14+CYD15		Сборни * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксина та	Контролна група	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксината	Контролна група	Група с ваксината	Контрол на група
Случаи/ човеко години	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95%CI)	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

N: брой участници на проучване

Случаи: брой на участниците с поне един симптоматичен вирусологично потвърден епизод на денга в разглеждания период.

Човекогоди: сумата от време в риск (години) за участниците през периода на проучването.

CI: доверителен интервал.

NC: Не се изчислява (липсата на случаи в групата с ваксината и контролната група не позволява изчисляването на VE и CI)

* Сборните резултати от CYD14, 15 и 23 трябва да се интерпретират внимателно, поради различия в потвърдителния тест за Денга и определението за остро фебрилно заболяване между CYD14/15 и CYD23.

Четирите серотипа допринасят за общата ефикасност на ваксината (VE). Данните са ограничени, тъй като имунният статус на изходно ниво първоначално е събран за ограничена подгрупа участници. VE срещу симптоматични VCD, причинени от серотип 1 [76,8 (46,1; 90,0)] и серотип 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] показва тенденция да е по-ниска в сравнение със серотип 3 [89,6 (63,7; 97,0)] и серотип 4 [96,5 (73,4; 99,5)] през 25-месечния период след първата доза, при участници на възраст от 6 до 16 години, които са серопозитивни на изходно ниво (подгрупа за имуногенност на проучвания CYD14, CYD15 и CYD23). Ефикасността показва тенденция да е малко по-ниска при възрастта 6-8 години, в сравнение с деца на възраст 9-16 години.

VE при тежки VCD и такива, довели до хоспитализация при лица на възраст от 6 до 16 години
При участници на възраст от 6 до 16 години, серопозитивни за денга на изходно ниво (подгрупа за имуногенност), са съобщени два клинично тежки VCD в CYD14 и един в CYD15 през 25-месечния период след първата инжекция в контролната група спрямо нито един в групата с ваксината. Съобщени са осем VCD, които са хоспитализирани в CYD14 в контролната група спрямо нито един в групата на ваксинираните и два случая на хоспитализирани VCD в CYD15, спрямо нито един в групата с ваксината. Тези данни не са убедителни поради малкия брой случаи в подгрупата за имуногенност.

Ефикасността е оценена в ендемични райони с умерено високо разпространение на болестта. Степента на защита не може да бъде екстраполирана към други епидемиологични ситуации.

Клинични данни за ефикасност при участници на възраст от 17 до 45 години в ендемични райони

Не е провеждано клинично проучване за ефикасност при участници на възраст от 17 до 45 години от ендемични райони. Клиничната ефикасност на ваксината се основава на позоваване на данните за имуногенност (вж. по-долу точка „Данни за имуногенност при участници на възраст от 18 до 45 години в ендемични райони“).

Дългосрочна защита

Ограничените данни показват тенденция за намаляване на ефикасността с течение на времето. През последните 2 години на проследяване (година 5 и 6) след първата доза, ефикасността на

ваксината спрямо симптоматични VCD (подгрупа за имуногенност, сборни данни CYD14+CYD15) е 14,6% (95% CI: -74,7; 58,3) при лица на възраст от 6 до 16 години с предишна инфекция с денга. Персистирането на ефикасността може да варира според епидемиологичната ситуация.

Имуногенност

Не е установена имунна корелация на защитата. По време на клиничното разработване са събрани данни за имуногенност при общо около 7 262 лица на възраст от 9 месеца до 60 години, които са получили най-малко една инжекция с ваксината.

От тези лица, общо 3 498 лица на възраст от 6 до 45 години от ендемични райони и имунитет срещу денга са получили поне една инжекция с Dengvaxia. Повечето от лицата са на възраст от 6 до 17 години (n = 2836).

По време на клиничното разработване са измерени титри на неутрализиращи антитела за всеки серотип с помощта на неутрализационен тест за намаляване на плаките (plaque reduction neutralization test, PRNT) и са представени като средно геометрични титри (geometric mean titers, GMTs).

В следващите таблици, серологичният статус за денга на изходно ниво (преди първата инжекция) е определен като:

- Сероположителен за денга, ако PRNT50 титър е ≥ 10 [1/dil] (долната граница на количествено определяне, LLOQ) спрямо най-малко един серотип.
- Сероотрицателен за денга, ако PRNT50 титър е < долната граница на количествено определяне спрямо който и да е от 4-те серотипа.

Данни за имуногенност при участници на възраст от 6 до 8 години в ендемични райони

Средно геометричните титри (GMTs) на изходното ниво и 28 дни след 3-тата доза при лица на възраст от 6 до 8 години в проучване CYD14 са показани в Таблица 5.

Таблица 5: Имуногенност при серопозитивни за денга лица на възраст от 6 до 8 години в CYD14 от ендемични райони

Проучване	N	Серотип 1		Серотип 2		Серотип 3		Серотип 4	
		GMT Преди 1- ва доза (95%CI)	GMT След 3-та доза (95%CI)	GMT Преди 1- ва доза (95%CI)	GMT След 3-та доза (95%CI)	GMT Преди 1- ва доза (95%CI)	GMT След 3-та доза (95%CI)	GMT Преди 1- ва доза (95%CI)	GMT След 3-та доза (95%CI)
CYD14	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86,0; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63,0)	175 (145; 211)

N: брой лица с наличен титър на антитела за съответната крайна точка

Серопозитивни лица са лицата с титри над или равни на LLOQ спрямо най-малко един серотип на денга на изходното ниво

CI: Доверителен интервал

CYD14: Индонезия, Малайзия, Филипините, Тайланд, Виетнам.

Данни за имуногенност при участници на възраст от 9 до 17 години в ендемични райони

GMTs на изходно ниво и 28 дни след 3-тата доза при лица на възраст от 9 до 16 години в проучвания CYD14 и CYD15 са показани в Таблица 6.

Таблица 6: Имуногенност при серопозитивни за денга лица на възраст от 9 до 16 години в CYD14 и CYD15 от ендемични райони

Проучване	N	Серотип 1		Серотип 2		Серотип 3		Серотип 4	
		GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (95%CI)	GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (95%CI)	GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (95%CI)	GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (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: брой лица с наличен титър на антитела за съответната крайна точка

Сероположителни лица са лицата с титри над или равни на LLOQ спрямо най-малко един серотип на денга на изходно ниво

CI: Доверителен интервал

CYD14: Индонезия, Малайзия, Филипините, Тайланд, Виетнам.

CYD15: Бразилия, Колумбия, Хондурас, Мексико, Пуерто Рико.

Данни за имуногенност при участници на възраст от 18 до 45 години в ендемични райони

Имуногенността на крайната форма на CYD ваксината срещу денга при възрастни на възраст от 18 до 45 години в ендемични райони е оценена в 3 проучвания, проведени в Азиатско-тихоокеанския район (CYD22 във Виетнам, CYD28 в Сингапур и CYD47 в Индия).

GMTs на изходно ниво и 28 дни след 3-тата доза при лица на възраст от 18 до 45 години са показани в Таблица 7.

Таблица 7: Имуногенност при серопозитивни за денга лица на възраст от 18 до 45 години от ендемични райони

Проучване	N	Серотип 1		Серотип 2		Серотип 3		Серотип 4	
		GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (95%CI)	GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (95%CI)	GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (95%CI)	GMT Преди 1- ва инжекция (95%CI)	GMT след 3-та инжекция (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: брой лица с наличен титър на антитела за съответната крайна точка

Сероположителни лица са лицата с титри над или равни на LLOQ спрямо най-малко един серотип на денга на изходно ниво

CI: Доверителен интервал

CYD28: Ниско ендемична страна

CYD22: Виетнам; CYD28: Сингапур; CYD47: Индия;

Свързването на ефикасността се основава на наличните по-горе данни и общите резултати. Данните за имуногенност, налични от проучванията при възрастни от 18 до 45-годишна възраст в ендемични райони, показват, че в проучвания CYD14 и CYD15 средно геометричните титри (GMTs) след 3-тата инжекция спрямо всеки серотип са като цяло по-високи при възрастни, отколкото при деца и юноши. Поради това се очаква защита при възрастни в ендемичните райони, въпреки че действителната степен на ефикасност по отношение на наблюдаваната при деца и юноши е неизвестна.

Дългосрочно персистиране на антитела

GMTs персистират след 3-тата доза до 5 години при участници на възраст 6 години и повече в проучвания CYD14 и CYD15. На 5-тата година след третата инжекция, GMTs все още са по-високи от GMTs преди ваксинацията, въпреки намаляването на GMTs спрямо всички 4 серотипа в сравнение с GMTs след 3-тата доза. Нивата на GMTs зависят от възрастта и серологичния статус за денга на изходно ниво.

Ефектът на бустер дозата е оценен при участници на възраст 9-50 години, живеещи в ендемични области след 3-дозова ваксинационна схема (проучвания CYD63, CYD64, CYD65). Не се наблюдава, или се наблюдава умерено преходно повишаване на титрите на неутрализиращите Ab след бустера. Бустер ефектът е променлив при различните серотипове и проучвания. По отношение на механизмите и клиничните последици остава неясно защо има липса/ограничен ефект от бустер доза при Dengvaxia.

5.2 Фармакокинетични свойства

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с Dengvaxia.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за безопасност не показват особен риск за хора на базата на проучванията за токсичност при многократно прилагане, включително оценка на локалната поносимост и програмата за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

В проучване за разпространение и отделяне не е наблюдавано отделяне на РНК на Dengvaxia, поради което няма риск от разпространение в околната среда или предаване на вируса от ваксинирани лица. Проучване за невровирулентност показва, че CYD ваксината срещу денга не е невротоксична.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

Незаменими аминокиселини, включително фенилаланин

Заменими аминокиселини

Аргинин хидрохлорид

Захароза

Трехалоза дихидрат

Сорбитол (E420)

Трометамол

Урея

Солна киселина и натриев хидроксид за корекция на рН.

Разтворител за реконституиране:

Натриев хлорид

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Dengvaxia не трябва да се смесва с друга ваксина или лекарствен продукт.

6.3 Срок на годност

3 години

След реконституиране с предоставения разтворител, Dengvaxia трябва да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C) и да се използва в рамките на 6 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на Dengvaxia вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

- Прах (5 дози) във флакон (стъкло тип I), със запушалка (халобутил) и отчупващо се капаче (алуминий, полипропилен) + 2,5 ml разтворител във флакон (стъкло тип I), със запушалка (халобутил) и отчупващо се капаче (алуминий, полипропилен).

Опаковка по 5.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Трябва да се избягва контакт с дезинфектанти, тъй като те може да инактивират вирусите на ваксината.

Dengvaxia трябва да се реконституира преди приложение.

Dengvaxia се реконституира чрез прехвърляне на цялото количество разтворител (0,9% разтвор на натриев хлорид), предоставено във флакона с 5 дози с тъмносиво отчупващо се капаче, във флакона с 5 дози от лиофилизирания прах с бледокафяво отчупващо се капаче, като се използва стерилна спринцовка и игла.

1. Използвайте стерилна спринцовка и игла за прехвърляне на разтворителя.
2. Прехвърлете цялото съдържание на флакона с разтворител (с тъмносиво отчупващо се капаче) във флакона, съдържащ праха (бледокафяво отчупващо се капаче).
3. Разклатете внимателно, докато прахът се разтвори напълно.

Суспензията трябва да се провери визуално преди приложение. След реконституиране, Dengvaxia е бистра, безцветна течност с възможно наличие на бели до полупрозрачни частици (от ендегенен характер).

След пълно разтваряне, една доза 0,5 ml от реконституираната суспензия се изтегля в същата спринцовка. За изтегляне на всяка от 5-те дози трябва да се използват нова стерилна спринцовка и игла. Препоръчителният размер на иглата, който трябва да се използва е 23G или 25G.

Преди всяко инжектиране, реконституираната суспензия отново трябва да се разклати леко.

След реконституиране с предоставения разтворител, Dengvaxia трябва да се използва в рамките на 6 часа.

Частично използваните флакони трябва да се съхраняват между 2°C и 8°C (в хладилник), защитени от светлина.

Всички останали дози от ваксината трябва да се изхвърлят в края на имунизационната сесия или в рамките на 6 часа след реконституирането, в зависимост от това кое от двете настъпи първо.

Частично използваният многодозов флакон трябва да се изхвърли незабавно, ако:

- Стерилното изтегляне на дозата не е напълно спазено.
- Не са използвани нова стерилна спринцовка и игла за реконституиране или изтегляне на всяка от предишните дози.
- Има съмнение, че частично използваният флакон е бил замърсен.
- Има видими доказателства за замърсяване, като промяна във външния вид.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1338/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 декември 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

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

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди пускането на пазара на Dengvaxia във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средства за комуникация, начини на разпространение, както и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Dengvaxia се предлага на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да използват Dengvaxia имат достъп до/са снабдени със следния обучителен пакет:

- Обучителен материал за лекаря

Обучителният материал за лекаря трябва да съдържа:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти

Ръководството за медицинските специалисти трябва да съдържа следните основни елементи:

- Че има повишен риск от тежки и/или хоспитализирани случаи на денга след ваксинация при лица, които преди това не са били инфектирани с вируса на денга;
- Че медицинските специалисти трябва да документират преди ваксинацията предшестващата инфекция с денга, която трябва да бъде оценена чрез лабораторно потвърдена анамнеза за денга или чрез серологичен тест;
- Медицинските специалисти трябва да са наясно, че тестът, който те използват трябва да дава адекватни резултати по отношение на специфичността и кръстосаната реактивност въз основа на местната епидемиология на заболяването.
- Че медицинските специалисти трябва да са запознати с ранните предупредителни признаци на денга.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Прах (1 доза) във флакон + 0,5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка с 2 отделни игли.

Прах (1 доза) във флакон + 0,5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка
Опаковка от 1 или 10.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dengvaxia прах и разтворител за инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка

Четиривалентна ваксина срещу денга (жива, атенюирана)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След реконституиране, една доза (0,5 ml) съдържа 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ от всеки серотип на химерен вирус жълта треска/денга (1, 2, 3 и 4).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах: незаменими аминокиселини, включително фенилаланин, заменими аминокиселини, аргинин хидрохлорид, захароза, трехалоза дихидрат, сорбитол, трометамол, урея, солна киселина, натриев хидроксид.

Разтворител: натриев хлорид (0,4%), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах (1 доза) във флакон + 0,5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка с 2 отделни игли

Прах (1 доза) във флакон + 0,5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка

Опаковка по 1 или 10

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение след реконституиране

Преди употреба прочетете листовката и инструкциите за реконституиране.

Разтворете Dengvaxia с предоставения разтворител.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява. Да се пази от светлина.

След реконституиране да се използва незабавно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
Dengvaxia - Прах (1 доза) във флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Dengvaxia прах за инжекция
Четиривалентна ваксина срещу денга (жива, атенюирана)
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 доза
1D

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
Dengvaxia – разтворител в предварително напълнена спринцовка (0,5 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за реконституиране на Dengvaxia
NaCl (0,4%)

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 доза – 0,5 ml
1D

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
Dengvaxia - прах (5 дози) във флакон + 2,5 ml разтворител във флакон.
Опаковка от 5

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dengvaxia прах и разтворител за инжекционна суспензия в многодозови опаковки
Четиривалентна ваксина срещу денга (жива, атенюирана)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След реконституиране, една доза (0,5 ml) съдържа 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ от всеки серотип на химерен вирус жълта треска/денга (1, 2, 3 и 4).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах: незаменими аминокиселини, включително фенилаланин, заменими аминокиселини, аргинин хидрохлорид, захароза, трехалоза дихидрат, сорбитол, трометамол, урея, солна киселина, натриев хидроксид.

Разтворител: натриев хлорид (0,9%), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах (5 дози) във флакон + 2,5 ml разтворител във флакон
Опаковка по 5.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение след реконституиране
Преди употреба прочетете листовката и инструкциите за реконституиране.
Разтворете Dengvaxia с предоставения разтворител.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява. Да се пази от светлина.

След реконституиране да се използва до 6 часа, ако се съхранява между 2°C и 8°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1338/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Dengvaxia - прах (5 дози) във флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Dengvaxia прах за инжекции
Четиривалентна ваксина срещу денга (жива, атенюирана)
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 дози
5D

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
Dengvaxia – разтворител във флакон (2,5 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за реконституиране на Dengvaxia
NaCl (0,9%)

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 дози – 2,5 ml
5D

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Dengvaxia прах и разтворител за инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка

Четиривалентна ваксина срещу денга (жива, атенюирана)
[dengue tetravalent vaccine (live, attenuated)]

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете бъдете ваксинирани, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Тази ваксина е предписана лично на Вас или Вашето дете. Не я преотстъпвайте на други хора.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dengvaxia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете използвате Dengvaxia
3. Как да използвате Dengvaxia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dengvaxia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Dengvaxia и за какво се използва

Dengvaxia е ваксина. Тя се използва, за да предпази Вас или Вашето дете от болестта денга, причинена от денга вирус серотипове 1, 2, 3 и 4. Тя съдържа варианти на тези 4 разновидности на вируса, които са отслабени, така че да не могат да причинят заболяването.

Dengvaxia се прилага на възрастни, млади хора и деца (на възраст от 6 до 45 години) с предшестваща инфекция с денга вирус, потвърдена с тест (вижте също точки 2 и 3).

Dengvaxia трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

Как действа ваксината

Dengvaxia стимулира естествената защита на организма (имунната система) да произвежда антитела, които ще помогнат за предпазването от вирусите, които причиняват денга, ако организмът е изложен на тях в бъдеще.

Какво представлява денга и болестта денга?

Денга е вирусна инфекция, която се разпространява чрез ухапване от заразен комар от рода *Aedes*. Вирусът от заразен човек може да се предаде на други хора чрез ухапване от комари за около 4 до 5 дни (максимум 12 дни) след появата на първите симптоми. Денга не се предава директно от човек на човек.

Болестта денга има симптоми, които включват висока температура, главоболие, болка зад очите, болка в мускулите и ставите, гадене, повръщане, подути жлези или кожен обрив. Симптомите обикновено продължават от 2 до 7 дни. Също така Вие може да имате денга, но да нямате симптоми (нарича се „асимптоматична“).

Понякога денга може да е достатъчно тежка, за да се наложи да отидете в болница и в редки случаи може да причини смърт. Тежката денга може да доведе до висока температура и някои от следните симптоми: тежка коремна болка, постоянно гадене (повръщане), учестено дишане, тежко кървене, кървене в стомаха, кървене от венците, чувство на умора, чувство на безпокойство, кома, припадъци (гърчове) и органна недостатъчност.

2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да използвате Dengvaxia

За да сте сигурни, че Dengvaxia е подходяща за Вас или Вашето дете, важно е да уведомите Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако някоя от точките по-долу се отнася за Вас или Вашето дете. Ако има нещо, което не разбирате, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Не използвайте Dengvaxia, ако Вие или Вашето дете

- знаете, че сте алергични към активните вещества или към някоя от останалите съставки на Dengvaxia (изброени в точка б).
- сте имали алергична реакция след предишна употреба на Dengvaxia. Признаците на алергична реакция може да включват сърбящ обрив, задух и подуване на лицето и езика.
- имате слаба имунна система (естествената защита на организма). Това може да се дължи на генетичен дефект или ХИВ инфекция.
- приемате лекарство, което засяга имунната система (като високи дози кортикостероиди или химиотерапия). Вашият лекар няма да използва Dengvaxia до 4 седмици след спиране на лечението.
- сте бременна или кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Ако Вие или Вашето дете никога не сте били заразени с денга вирус преди ваксинирането, след това ако Ви ухапе заразен с денга комар, може да имате повишен риск от по-тежко протичане на болестта денга, която да доведе до настаняване в болница.

Преди приложението на Dengvaxia, Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще проверят дали Вие или детето Ви някога сте били заразени с денга вирус и ще Ви кажат дали трябва да се извърши тест.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Dengvaxia, ако Вие или Вашето дете имате:

- лека до висока температура или остро заболяване. Няма да получите Dengvaxia, докато Вие или Вашето дете не се възстановите.
- някога сте имали здравословни проблеми, когато Ви е прилагана ваксина. Вашият лекар внимателно ще прецени рисковете и ползите от ваксинацията.
- някога сте припадали от инжекция. Припадък или понякога падане може да се случи (предимно при млади хора), след или даже преди инжектиране с игла.
- алергична реакция към латекс. Върхът на капачката на предварително напълнената спринцовка съдържа естествена гума (латекс), която може да причини алергична реакция.

Пътуващи

Не се препоръчва ваксинация, ако никога не сте живели в район, където инфекциите с денга се появяват редовно и ако планирате да пътувате само от време на време до район, където редовно се появяват инфекции с денга.

Важна информация за осигурената защита

Както при всички ваксини, Dengvaxia може да не предпазва всеки, който е ваксиниран. Трябва да продължите да се предпазвате от ухапване от комари дори след ваксинация.

След ваксинация трябва да се консултирате с лекар, ако Вие или Вашето дете смятате, че може да имате инфекция с денга и развиете някой от следните симптоми: висока температура, силна коремна болка, постоянно повръщане, учестено дишане, кървене от венците, умора, безпокойство и кръв при повръщане.

Допълнителни предпазни мерки

Трябва да вземете предпазни мерки, за да предотвратите ухапване от комари. Това включва използване на репеленти за насекоми, носене на защитно облекло и използване на мрежи против комари.

По-малки деца

При деца на възраст под 6 години ваксината не трябва да се прилага.

Други лекарства или ваксини и Dengvaxia

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете използвате, наскоро сте използвали или може да използвате други ваксини или лекарства.

По-специално, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от изброените по-долу:

- лекарства, които засягат естествената защита на тялото (имунната система), като високи дози кортикостероиди или химиотерапия. В този случай Вашият лекар няма да използва Dengvaxia до 4 седмици след спиране на лечението. Това е така, защото Dengvaxia може да не подейства.
- лекарства, наречени „имуноглобулини“ или кръвни продукти, съдържащи имуноглобулини, като кръв или плазма. В този случай Вашият лекар няма да използва Dengvaxia до 6 седмици и за предпочитане 3 месеца след спиране на лечението. Това е необходимо, защото Dengvaxia може да не подейства.

Dengvaxia може да се прилага по едно и също време с ваксината срещу дифтерия, тетанус, коклюш или рекомбинантни ваксини срещу човешки папиломавирус. Инжекциите на повече от една ваксина по едно и също време трябва да се поставят на различни места за инжектиране.

Бременност и кърмене

Не използвайте Dengvaxia, ако Вие или Вашата дъщеря сте бременна или кърмите. Ако Вие или Вашата дъщеря:

- сте в детеродна възраст, трябва да използвате ефективен метод на контрацепция, за да избегнете забременяване поне един месец след всяка доза Dengvaxia.
- смятате, че може да сте бременна или планирате да забременеете, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Dengvaxia.

Шофиране и работа с машини

Dengvaxia повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Dengvaxia съдържа фенилаланин, натрий и сорбитол

Dengvaxia съдържа 41 микрограма фенилаланин във всяка доза от 0,5 ml. Фенилаланинът може да е вреден, ако имате фенилкетонурия (ФКУ), рядко генетично нарушение, при което фенилаланинът се натрупва, тъй като организмът не може да го отстрани по подходящ начин.

Dengvaxia съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,5 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

Dengvaxia съдържа 9,38 милиграма сорбитол във всяка доза от 0,5 ml.

3. Как да използвате Dengvaxia

Предишната инфекция с денга трябва да бъде потвърдена с документиран тест или да се направи тест преди ваксинацията.

Dengvaxia ще се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра като инжекция под кожата (подкожно инжектиране) в горната част на ръката. Не трябва да се инжектира в кръвоносен съд.

Вие или Вашето дете ще получите 3 инжекции от 0,5 ml – една на всеки 6 месеца.

- Първата инжекция ще бъде направена на избраната или насрочена дата.
- Втората инжекция, 6 месеца след първата инжекция.
- Третата инжекция, 6 месеца след втората инжекция.

Dengvaxia трябва да се използва съгласно официалните препоръки.

Инструкциите за приготвяне на ваксината, предназначени за медицински и здравни специалисти, са включени в края на листовката.

Ако Вие или Вашето дете пропуснете инжекция с Dengvaxia

- ако Вие или Вашето дете пропуснете планирана инжекция, Вашият лекар ще реши кога да приложи пропуснатата инжекция. Важно е Вие или Вашето дете да следвате инструкциите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за следващата инжекция.
- ако забравите или не можете да се върнете в насроченото време, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако имате други въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Като всички лекарства, Dengvaxia може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни алергични (анафилактични) реакции

Ако някой от тези симптоми се появи след напускане на мястото, където на Вас или Вашето дете е поставена инжекция, **незабавно се свържете с лекар:**

- затруднено дишане
- посиняване на езика или устните
- обрив
- подуване на лицето или гърлото
- ниско кръвно налягане, което причинява замаяност или припадък
- внезапно и силно изразено чувство на отпадналост или безпокойство със спадане на кръвното налягане, което причинява замаяност и загуба на съзнание, сърцебиене, свързано със затруднено дишане.

Тези признаци или симптоми (анафилактични реакции) обикновено се развиват скоро след инжектирането и докато Вие или Вашето дете все още сте в клиниката или при лекаря. Те могат да се появят много рядко след прилагане на ваксина (може да засегнат до 1 на 10 000 души).

Други сериозни реакции

При някои хора, които не са били заразени с денга преди ваксинирането, ако след това ги ухапе заразен с денга комар, може да има по-голям риск от по-тежко протичане на болестта денга,

която изисква настаняване в болница. Този повишен риск може да започне главно през третата година след първата инжекция.

Други нежелани реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на изпитвания при деца, млади хора и възрастни. Повечето от нежеланите реакции са настъпили в рамките на 3 дни след инжектиране на Dengvaxia.

Много чести: (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- мускулна болка (миалгия)
- общо неразположение
- слабост (астения)
- реакции на мястото на инжектиране: болка и зачервяване (еритема)
- повишена температура.

Чести: (може да засегнат до 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране: посиняване (хематом), подуване и сърбеж (пруритус).

Нечести: (може да засегнат до 1 на 100 души)

- инфекции на носа или гърлото (горните дихателни пътища)
- болка или подуване на носа или гърлото (назофарингит)
- замаяност
- болки в гърлото (орофарингеална болка)
- кашлица
- гадене
- повръщане
- кожен обрив
- болка във врата
- втрисане
- втвърдяване на кожата на мястото на инжектиране (индурация на мястото на инжектиране)
- кръвоизлив на мястото на инжектиране

Много редки: (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- алергични реакции

Допълнителни нежелани реакции при възрастни:

Нечести: (може да засегнат до 1 на 100 души)

- подуване на жлезите (лимфаденопатия)
- сухота в устата
- болка в ставите (артралгия)
- затопляне в мястото на инжектиране
- умора

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши (на възраст от 6 до 17 години включително):

Редки: (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- хрема (ринорея)
- сърбящ обрив (уртикария).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за

съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Dengvaxia

Съхранявайте Dengvaxia на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Dengvaxia след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте ваксината в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След смесване (реконституиране) с предоставения разтворител, продуктът трябва да се използва незабавно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dengvaxia

- След разтваряне, една доза (0,5 ml) съдържа 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀* от всеки серотип на химерния вирус жълта треска/денга ** (1, 2, 3 и 4).
* CCID₅₀: 50% инфекциозна доза за клетъчна култура.
** Произвежда се във Vero клетки чрез рекомбинантна ДНК технология. Този продукт съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).
- Другите съставки са: незаменими аминокиселини, включително фенилаланин, заменими аминокиселини, аргинин хидрохлорид, захароза, трехалоза дихидрат, сорбитол (E420), трометамол, урея, натриев хлорид, вода за инжекции и солна киселина и натриев хидроксид за корекция на рН.

Как изглежда Dengvaxia и какво съдържа опаковката

Dengvaxia е прах и разтворител за инжекционна суспензия. Dengvaxia се предлага като прах в еднодозов флакон и разтворител в еднодозова предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) с две отделни игли или без игла. Прахът и разтворителят трябва да се смесят преди употреба.

Dengvaxia се предлага в опаковки по 1 или 10. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Прахът е бял, хомогенен, лиофилизиран с възможна ретракция в основата (възможна пръстеновидна форма).

Разтворителят (0,4% разтвор на натриев хлорид) е бистър и безцветен разтвор.

След реконституиране с предоставения разтворител, Dengvaxia е прозрачна, безцветна течност с възможно наличие на бели до полупрозрачни частици.

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Франция

Производител:

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

Или

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Genzyme Europe 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 AEBE 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 Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	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. divízia vakcín Sanofi Pasteur Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	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

Дата на последно преразглеждане на листовката [{ММ /ГГГГ}].

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

- Както при всички инжекционно прилагани ваксини, трябва винаги да се осигури подходящо медицинско лечение и контрол в случай на анафилактична реакция след приложение на Dengvaxia.
- Dengvaxia не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в една и съща спринцовка.
- Dengvaxia не трябва да се прилага чрез вътресъдова инжекция при никакви обстоятелства.
- Имунизацията трябва да се извършва чрез подкожно (s.c.) инжектиране, за предпочитане в горната част на ръката в делтоидната област.
- Синкоп (припадък) може да настъпи след или дори преди всяка ваксинация като психогенен отговор към инжектирането с игла. Трябва да има установени процедури за предотвратяване на нараняване в резултат на падане и овладяване на реакциите на синкоп.

Реконституиране и работа с еднодозовата опаковка

Dengvaxia трябва да се реконституира преди приложение.

Dengvaxia се реконституира чрез прехвърляне на цялото количество разтворител (0,4% разтвор на натриев хлорид), предоставен в предварително напълнената спринцовка със син етикет във флакона с лиофилизиран прах с жълтозелено отчупващо се капаче.

1. Прикрепете стерилна игла към предварително напълнената спринцовка за прехвърляне на разтворителя. Иглата трябва да бъде прикрепена плътно към спринцовката чрез завъртане с четвърт оборот.
2. Прехвърлете цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка във флакона, съдържащ праха.
3. Разклатете внимателно, докато прахът се разтвори напълно.

Суспензията трябва да се провери визуално преди приложение. След реконституиране Dengvaxia е бистра, безцветна течност с възможно наличие на бели до полупрозрачни частици (от ендогенен характер).

След пълно разтваряне, дозата 0,5 ml от реконституираната суспензия се изтегля в същата спринцовка. За инжектиране, на спринцовката трябва да се постави нова стерилна игла.

Трябва да се избягва контакт с дезинфектанти, тъй като те може да инактивират вирусите на ваксината.

След реконституиране с предоставения разтворител, Dengvaxia трябва да се използва незабавно.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Dengvaxia прах и разтворител за инжекционна суспензия в многодозови опаковки

Четиривалентна ваксина срещу денга (жива, атенюирана)

[dengue tetravalent vaccine (live, attenuated)]

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да бъдете ваксинирани, тъй като тя съдържа важна за Вас информация

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Тази ваксина е предписана лично на Вас или Вашето дете. Не я преотстъпвайте на други хора.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dengvaxia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете използвате Dengvaxia
3. Как да използвате Dengvaxia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dengvaxia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Dengvaxia и за какво се използва

Dengvaxia е ваксина. Тя се използва, за да предпази Вас или Вашето дете от болестта денга, причинена от денга вирус серотипове 1, 2, 3 и 4. Тя съдържа варианти на тези 4 разновидности на вируса, които са отслабени, така че да не могат да причинят заболяването.

Dengvaxia се прилага на възрастни, млади хора и деца (на възраст от 6 до 45 години) с предшестваща инфекция с денга вирус, потвърдена с тест (вижте също точки 2 и 3).

Dengvaxia трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

Как действа ваксината

Dengvaxia стимулира естествената защита на организма (имунната система) да произвежда антитела, които ще помогнат за предпазването от вирусите, които причиняват денга, ако организмът е изложен на тях в бъдеще.

Какво представлява денга и болестта денга?

Денга е вирусна инфекция, която се разпространява чрез ухапване от заразен комар от рода *Aedes*. Вирусът от заразен човек може да се предаде на други хора чрез ухапване от комари за около 4 до 5 дни (максимум 12 дни) след появата на първите симптоми. Денга не се предава директно от човек на човек.

Болестта денга има симптоми, които включват висока температура, главоболие, болка зад очите, болка в мускулите и ставите, гадене, повръщане, подути жлези или кожен обрив. Симптомите обикновено продължават от 2 до 7 дни. Също така Вие може да имате денга, но да нямате симптоми (нарича се „асимптоматична“).

Понякога денга може да е достатъчно тежка, за да се наложи да отидете в болница и в редки случаи може да причини смърт. Тежката денга може да доведе до висока температура и някои от следните симптоми: тежка коремна болка, постоянно гадене (повръщане), учестено дишане, тежко кървене, кървене в стомаха, кървене от венците, чувство на умора, чувство на безпокойство, кома, припадъци (гърчове) и органна недостатъчност.

2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да използвате Dengvaxia

За да сте сигурни, че Dengvaxia е подходяща за Вас или Вашето дете, важно е да уведомите Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако някоя от точките по-долу се отнася за Вас или Вашето дете. Ако има нещо, което не разбирате, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Не използвайте Dengvaxia, ако Вие или Вашето дете

- знаете, че сте алергични към активните вещества или към някоя от останалите съставки на Dengvaxia (изброени в точка б).
- сте имали алергична реакция след предишна употреба на Dengvaxia. Признаците на алергична реакция може да включват сърбящ обрив, задух и подуване на лицето и езика
- имате слаба имунна система (естествената защита на организма). Това може да се дължи на генетичен дефект или ХИВ инфекция.
- приемате лекарство, което засяга имунната система (като високи дози кортикостероиди или химиотерапия). Вашият лекар няма да използва Dengvaxia до 4 седмици след спиране на лечението.
- сте бременна или кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Ако Вие или Вашето дете никога не сте били заразени с денга вирус преди ваксинирането, след това ако Ви ухапе заразен с денга комар, може да имате повишен риск от по-тежко протичане на болестта денга, която да доведе до настаняване в болница.

Преди приложението на Dengvaxia, Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще проверят дали Вие или детето Ви някога сте били заразени с денга вирус и ще Ви кажат дали трябва да се извърши тест.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Dengvaxia, ако Вие или Вашето дете имате:

- лека до висока температура или остро заболяване. Няма да получите Dengvaxia, докато Вие или Вашето дете не се възстановите.
- някога сте имали здравословни проблеми, когато Ви е прилагана ваксина. Вашият лекар внимателно ще прецени рисковете и ползите от ваксинацията.
- някога сте припадали от инжекция. Припадък или понякога падане може да се случи (предимно при млади хора), след или даже преди инжектиране с игла.

Пътуващи

Не се препоръчва ваксинация, ако никога не сте живели в район, където инфекциите с денга се появяват редовно и ако планирате да пътувате само от време на време до район, където редовно се появяват инфекции с денга.

Важна информация за осигурената защита

Както при всички ваксини, Dengvaxia може да не предпазва всеки, който е ваксиниран. Трябва

да продължите да се предпазвате от ухапване от комари дори след ваксинация.

След ваксинация трябва да се консултирате с лекар, ако Вие или Вашето дете смятате, че може да имате инфекция с денга и развиете някой от следните симптоми: висока температура, силна коремна болка, постоянно повръщане, учестено дишане, кървене от венците, умора, безпокойство и кръв при повръщане.

Допълнителни предпазни мерки

Трябва да вземете предпазни мерки, за да предотвратите ухапване от комари. Това включва използване на репеленти за насекоми, носене на защитно облекло и използване на мрежи против комари.

По-малки деца

При деца на възраст под 6 години ваксината не трябва да се прилага.

Други лекарства или ваксини и Dengvaxia

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете използвате, наскоро сте използвали или може да използвате други ваксини или лекарства.

По-специално, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от изброените по-долу:

- лекарства, които засягат естествената защита на тялото (имунната система), като високи дози кортикостероиди или химиотерапия. В този случай Вашият лекар няма да използва Dengvaxia до 4 седмици след спиране на лечението. Това е така, защото Dengvaxia може да не подейства.
- лекарства, наречени „имуноглобулини“ или кръвни продукти, съдържащи имуноглобулини, като кръв или плазма. В този случай Вашият лекар няма да използва Dengvaxia до 6 седмици и за предпочитане 3 месеца след спиране на лечението. Това е необходимо, защото Dengvaxia може да не подейства.

Dengvaxia може да се прилага по едно и също време с ваксината срещу дифтерия, тетанус, коклюш или рекомбинантни ваксини срещу човешки папиломавирус. Инжекциите на повече от една ваксина по едно и също време трябва да се поставят на различни места за инжектиране.

Бременност и кърмене

Не използвайте Dengvaxia, ако Вие или Вашата дъщеря сте бременна или кърмите. Ако Вие или Вашата дъщеря:

- сте в детеродна възраст, трябва да използвате ефективен метод на контрацепция, за да избегнете забременяване поне един месец след всяка доза Dengvaxia.
- смятате, че може да сте бременна или планирате да забременеете, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Dengvaxia.

Шофиране и работа с машини

Dengvaxia повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Dengvaxia съдържа фенилаланин, натрий и сорбитол

Dengvaxia съдържа 8 микрограма фенилаланин във всяка доза от 0,5 ml. Фенилаланинът може да е вреден, ако имате фенилкетонурия (ФКУ), рядко генетично нарушение, при което фенилаланинът се натрупва, тъй като организмът не може да го отстрани по подходящ начин.

Dengvaxia съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,5 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

Dengvaxia съдържа 1,76 милиграма сорбитол във всяка доза от 0,5 ml.

3. Как да използвате Dengvaxia

Предишната инфекция с денга трябва да бъде потвърдена с документиран тест, или да се направи тест преди ваксинацията.

Dengvaxia ще се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра като инжекция под кожата (подкожно инжектиране) в горната част на ръката. Не трябва да се инжектира в кръвоносен съд.

Вие или Вашето дете ще получите 3 инжекции от 0,5 ml – една на всеки 6 месеца.

- Първата инжекция ще бъде направена на избраната или насрочена дата.
- Втората инжекция, 6 месеца след първата инжекция.
- Третата инжекция, 6 месеца след втората инжекция.

Dengvaxia трябва да се използва съгласно официалните препоръки.

Инструкциите за приготвяне на ваксината, предназначени за медицински и здравни специалисти, са включени в края на листовката.

Ако Вие или Вашето дете пропуснете инжекция с Dengvaxia

- ако Вие или Вашето дете пропуснете планирана инжекция, Вашият лекар ще реши кога да приложи пропуснатата инжекция. Важно е Вие или Вашето дете да следвате инструкциите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за следващата инжекция.
- ако забравите или не можете да се върнете в насроченото време, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако имате други въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Като всички лекарства, Dengvaxia може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни алергични (анафилактични) реакции

Ако някой от тези симптоми се появи след напускане на мястото, където на Вас или Вашето дете е поставена инжекция, **незабавно се свържете с лекар:**

- затруднено дишане
- посиняване на езика или устните
- обрив
- подуване на лицето или гърлото
- ниско кръвно налягане, което причинява замаяност или припадък
- внезапно и силно изразено чувство на отпадналост или безпокойство със спадане на кръвното налягане, което причинява замаяност и загуба на съзнание, сърцебиене, свързано със затруднено дишане.

Тези признаци или симптоми (анафилактични реакции) обикновено се развиват скоро след инжектирането и докато Вие или Вашето дете все още сте в клиниката, или при лекаря. Те могат да се появят много рядко след прилагане на ваксина (може да засегнат до 1 на 10 000 души).

Други сериозни реакции

При някои хора, които не са били заразени с денга преди ваксинирането, ако след това ги ухапе заразен с денга комар, може да има по-голям риск от по-тежко протичане на болестта денга,

която изисква настаняване в болница. Този повишен риск може да започне главно през третата година след първата инжекция.

Други нежелани реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на изпитвания при деца, млади хора и възрастни. Повечето от нежеланите реакции са настъпили в рамките на 3 дни след инжектиране на Dengvaxia.

Много чести: (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- мускулна болка (миалгия)
- общо неразположение
- слабост (астения)
- реакции на мястото на инжектиране: болка и зачервяване (еритема)
- повишена температура.

Чести: (може да засегнат до 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране: посиняване (хематом), подуване и сърбеж (пруритус).

Нечести: (може да засегнат до 1 на 100 души)

- инфекции на носа или гърлото (горните дихателни пътища)
- болка или подуване на носа или гърлото (назофарингит)
- замаяност
- болки в гърлото (орофарингеална болка)
- кашлица
- гадене
- повръщане
- кожен обрив
- болка във врата
- втрисане
- втвърдяване на кожата на мястото на инжектиране (индурация на мястото на инжектиране)
- кръвоизлив на мястото на инжектиране

Много редки: (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- алергични реакции

Допълнителни нежелани реакции при възрастни:

Нечести: (може да засегнат до 1 на 100 души)

- подуване на жлезите (лимфаденопатия)
- сухота в устата
- болка в ставите (артралгия)
- затопляне в мястото на инжектиране
- умора

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши (на възраст от 6 до 17 години включително):

Редки: (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- хрема (ринорея)
- сърбящ обрив (уртикария).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за](#)

съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Dengvaxia

Съхранявайте Dengvaxia на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Dengvaxia след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте ваксината в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След смесване (реконституиране) с предоставения разтворител, продуктът трябва да се използва в рамките на 6 часа, ако се съхранява между 2°C и 8°C (т.е. в хладилник), защитен от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dengvaxia

- След разтваряне, една доза (0,5 ml) съдържа 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀* от всеки серотип на химерния вирус жълта треска/денга ** (1, 2, 3 и 4).
* CCID₅₀: 50% инфекциозна доза за клетъчна култура.
** Произвежда се във Vero клетки чрез рекомбинантна ДНК технология. Този продукт съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).
- Другите съставки са: незаменими аминокиселини, включително фенилаланин, заменими аминокиселини, аргинин хидрохлорид, захароза, трехалоза дихидрат, сорбитол (E420), трометамол, урея, натриев хлорид, вода за инжекции и солна киселина и натриев хидроксид за корекция на рН.

Как изглежда Dengvaxia и какво съдържа опаковката

Dengvaxia е прах и разтворител за инжекционна суспензия. Dengvaxia се предлага като прах във флакон с 5 дози и разтворител във флакон с 5 дози (2,5 ml). Прахът и разтворителят трябва да се смесят преди употреба.

Dengvaxia се предлага в опаковки по 5 (флакони с ваксина и разтворител, предлагани в една кутия).

Прахът е бял, хомогенен, лиофилизиран прах с възможна ретракция в основата (възможна пръстеновидна форма).

Разтворителят (0,9% разтвор на натриев хлорид) е бистър, безцветен разтвор.

След реконституиране с предоставения разтворител, Dengvaxia е прозрачна, безцветна течност с възможно наличие на бели до полупрозрачни частици.

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Франция

Производител:

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

Или

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel.: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Genzyme Europe 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 AEBE 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 Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	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. divízia vakcín Sanofi Pasteur Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd.Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Дата на последно преразглеждане на листовката {{ММ /ГГГГ}}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

- Както при всички инжекционно прилагани ваксини, трябва винаги да се осигури подходящо медицинско лечение и контрол в случай на анафилактична реакция след приложение на Dengvaxia.
- Dengvaxia не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в една и съща спринцовка.
- Dengvaxia не трябва да се прилага чрез вътресъдова инжекция при никакви обстоятелства.
- Имунизацията трябва да се извършва чрез подкожно (s.c.) инжектиране, за предпочитане в горната част на ръката в делтоидната област.
- Синкоп (припадък) може да настъпи след или дори преди всяка ваксинация като психогенен отговор към инжектирането с игла. Трябва да има установени процедури за предотвратяване на нараняване в резултат на падане и овладяване на реакциите на синкоп.

Реконституиране и работа с многодозовата опаковка

Dengvaxia трябва да се реконституира преди приложение.

Dengvaxia се реконституира чрез прехвърляне на цялото количество разтворител (0,9% разтвор на натриев хлорид), предоставено във флакона с 5 дози с тъмносиво отчупващо се капаче, във флакона с 5 дози от лиофилизирания прах с бледокафяво отчупващо се капаче, като се използва стерилна спринцовка и игла.

1. Използвайте стерилна спринцовка и игла за прехвърляне на разтворителя.
2. Прехвърлете цялото съдържание на флакона с разтворител (с тъмносиво отчупващо се капаче) във флакона, съдържащ праха (бледокафяво отчупващо се капаче).
3. Разклатете внимателно, докато прахът се разтвори напълно.

Суспензията трябва да се провери визуално преди приложение. След реконституиране, Dengvaxia е бистра, безцветна течност с възможно наличие на бели до полупрозрачни частици (от ендогенен характер).

След пълно разтваряне, една доза 0,5 ml от разтворената суспензия се изтегля в стерилна спринцовка. За изтегляне на всяка от 5-те дози трябва да се използват нова стерилна спринцовка и игла. Препоръчителният размер на иглата, който трябва да се използва е 23G или 25G.

Преди всяко инжектиране, реконституираната суспензия отново трябва да се разклати леко.

Трябва да се избягва контакт с дезинфектанти, тъй като те може да инактивират вирусите на ваксината.

След реконституиране с предоставения разтворител, Dengvaxia трябва да се използва в рамките на 6 часа.

Частично използваните многодозови флакони трябва да се съхраняват между 2°C и 8°C (в хладилник), защитени от светлина.

Всички останали дози от ваксината трябва да се изхвърлят в края на имунизационната сесия или в рамките на 6 часа след реконституирането, в зависимост от това кое от двете настъпи първо.

Частично използваният многодозов флакон трябва да се изхвърли незабавно, ако:

- Стерилното изтегляне на дозата не е напълно спазено.
- Не са използвани нова стерилна спринцовка и игла за реконституиране или изтегляне на всяка от предишните дози
- Има съмнение, че частично използваният флакон е бил замърсен.
- Има видими доказателства за замърсяване, като промяна във външния вид.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.