

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dengvaxia milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai užpildytame švirkšte keturvalentė vakcina nuo Denge karštligės (gyva, susilpninta)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Po paruošimo vienoje dozėje (0,5 ml) yra:

Chimerinių geltonosios karštligės *Dengue* virusų, 1 serotipo (gyvų, susilpnintų)*4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀/dozėje**
Chimerinių geltonosios karštligės *Dengue* virusų, 2 serotipo (gyvų, susilpnintų)*4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀/dozėje**
Chimerinių geltonosios karštligės *Dengue* virusų, 3 serotipo (gyvų, susilpnintų)*4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀/dozėje**
Chimerinių geltonosios karštligės *Dengue* virusų, 4 serotipo (gyvų, susilpnintų)*4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀/dozėje**

*Pagaminta Vero ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu. Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO).

**CCID₅₀: 50 % ląstelių kultūros infekcinės dozės (angl. *Cell Culture Infectious Dose*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Vienoje dozėje (0,5 ml) yra 41 mikrogramas fenilalanino ir 9,38 miligramo sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

Balti, homogeniški, šaltyje išdžiovinti milteliai, kurie ties pagrindu gali būti susitraukę (gali būti žiedo formos gabalėlis).

Tirpiklis yra skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Dengvaxia vartojamas 1, 2, 3 ir 4 serotipų *Dengue* virusų sukeltos Denge karštligės prevencijai 6-45 metų asmenims, kuriems jau buvo pasireiškusi tyrimu patvirtinta Denge infekcija (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Dengvaxia vartojimas turi būti paremtas oficialiomis rekomendacijomis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

6-45 metų vaikams ir suaugusiesiems

Vakcinacijos schemą sudaro 3 vienos paruoštos dozės (0,5 ml) injekcijos, leidžiamos kas 6 mėnesius.

Kartotinė dozė

Kartotinės (-ių) dozės (-ių) papildoma nauda ir tinkamas laikas nebuvo nustatyti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje.

Jaunesni kaip 6 metų vaikai

Dengvaxia saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams neištirti.

Dengvaxia negalima vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vartojimo metodas

Imunizacija turi būti atliekama injekcijomis po oda, geriausia viršutinėje rankos dalyje deltinio raumens srityje.

Negalima suleisti į kraujagyslę.

Dengvaxia ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba pasireiškęs po ankstesnės Dengvaxia ar tokios pat sudėties vakcinės injekcijos.

Igimtas ar įgytas ląstelinio imuniteto nepakankamumas, įskaitant sukeltą imunosupresinio gydymo, pvz., chemoterapijos ar didelių sisteminio poveikio kortikosteroidų dozių (pvz., 20 mg arba 2 mg/kg prednizono 2 savaites ar ilgiau) 4 savaitių laikotarpiu iki vakcinacijos.

Asmenys, kuriems yra simptominė ŽIV infekcija ar besimptomė ŽIV infekcija, kai yra imuninės funkcijos sutrikimo požymių.

Nėščios moterys (žr. 4.6 skyrių).

Žindančios moterys (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjęs jautrumas

Turi būti užtikrintas tinkamas medicininis gydymas ir priežiūra tam atvejui, jei po vakcinės suleidimo pasireiškia anafilaksinė reakcija.

Lateksas

Užpildyto švirkšto galiuko dangtelio sudėtyje yra natūralios gumos latekso darinio, kuris lateksui jautriems žmonėms gali sukelti alerginių reakcijų.

Kitos ligos

Dengvaxia vartojimą būtina atidėti asmenims, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunki karščiavimu pasireiškianti ar ūminė liga.

Sinkopė

Po bet kokios vakcinacijos (ar net prieš ją) kaip psihogeninė reakcija į injekciją adata gali pasireikšti sinkopė. Turi būti parengtos priemonės, padedančios apsaugoti nuo kritimo sukeliamų sužalojimų bei kontroliuoti apalpimu pasireiškiančias reakcijas.

Atrankinis tyrimas dėl Denge infekcijos prieš vakcinaciją

Asmenų, kurie anksčiau nebuvo infekuoti *Dengue* virusu, vakcinuoti negalima dėl padidėjusios hospitalizavimo dėl Denge karštligės ir kliniškai sunkios Denge karštligės pasireiškimo rizikos, stebėtos pagrindinių klinikinių tyrimų ilgalaikio stebėjimo metu vakcinuotiems anksčiau neinfekuotiems asmenims (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu ankstesnė *Dengue* viruso infekcija nėra dokumentuota, prieš vakcinaciją ankstesnė infekcija turi būti patvirtinta tyrimu. Siekiant išvengti klaidingai teigiamų vakcinacijos rezultatų, turi būti naudojami tik tokie tyrimo metodai, kurie yra tinkami įvertinti specifiškumą ir kryžminį reaktyvumą, remiantis vietine ligos epidemiologija ir vadovaujantis oficialiomis rekomendacijomis.

Neendeminiuose regionuose bei esant aplinkybėms, kai užsikrėtimo rizika yra maža, vakciną galima skirti tik asmenims, kuriems yra didelė *Dengue* viruso ekspozicijos tikimybė ateityje. Kuo mažesnė yra iš tikro serologiškai teigiamų asmenų dalis, tuo didesnė yra rizika, kad bet kokio Denge serologinei būklei nustatyti naudojamo tyrimo rezultatas bus klaidingai teigiamas. Dėl to testuoti prieš vakcinaciją ir vakcinuoti būtina tik pacientus, kuriems yra didelė tikimybė, kad anksčiau buvo pasireiškusi Denge infekcija (pvz., asmenims, kurie anksčiau gyveno ar kartotinai lankėsi endeminiuose regionuose). Tuo siekiama sumažinti klaidingai teigiamo tyrimo rezultato riziką.

Specialios pacientų grupės

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę mažiausiai vieną mėnesį po kiekvienos dozės (žr. 4.6 skyrių).

Keliautojai

Klinikinių duomenų, kuriais remiantis būtų galima paremti vakcinaciją asmenų, kurie gyvena neendeminiuose regionuose, kurių ankstesnės *Dengue* viruso infekcijos tikimybė yra maža ir kurie tik kartais keliauja į endeminius regionus, nėra, todėl šiems asmenims vakcinacija nerekomenduojama.

Apsauga

Apsauginis imuninis atsakas gali pasireikšti ne visiems Dengvaxia paskiepytiems asmenims. Po vakcinacijos rekomenduojama toliau naudoti asmenines apsaugines priemones nuo uodų įkandimų.

Dengvaxia sudėtyje yra fenilalanino ir natrio

Kiekvienoje Dengvaxia 0,5 ml dozėje yra 41 mikrogramas fenilalanino. Fenilalaninas gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti.

Dengvaxia 0,5 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vakcinos – vaistinio preparato sąveika

Pacientams, kuriems taikomas gydymas imunoglobulinais ar kraujo vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra imunoglobulinų, pvz., krauju ar plazma, Dengvaxia rekomenduojama vartoti po tokio gydymo pabaigos praėjus ne mažiau kaip 6 savaitėms, o geriausia – 3 mėnesiams, kad būtų išvengta vakcinoje esančių susilpnintų virusų neutralizavimo.

Dengvaxia negalima vartoti asmenims, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas, pvz., chemoterapija ar gydymas didelėmis sisteminio poveikio kortikosteroidų dozėmis 4 savaitių laikotarpiu iki vakcinacijos (žr. 4.3 skyrių).

Vakcinos – vakcinos sąveika

Vieno klinikinio tyrimo metu buvo vertinamas Dengvaxia vartojimas kartu su Tdap (stabilgės toksoido, susilpninto difterijos toksoido ir neląsteline kokliušo vakcina, adsorbuota) (629 tyrimo pradžioje *Dengue* serologiškai teigiami tiriamieji, 9-60 metų). Nustatytas neprastesnis humoralinis imuninis atsakas į visus Tdap antigenus, kurį sukėlė kartotinė Tdap dozė, suleista kartu su pirmąja Dengvaxia doze, palyginti su vakcinų suleidimu viena po kitos, kai vertinta praėjus 28 dienoms po Tdap kartotinės dozės suleidimo *Dengue* serologiškai teigiamiems tiriamiesiems. Pirmoji Dengvaxia dozė *Dengue* serologiškai teigiamiems tiriamiesiems sukėlė panašų imuninį atsaką (vertinant geometrinio vidurkio titrus (angl. *geometric mean titres*, GMT) ir teigiamo serologinio testo dažnį) visiems 4 *Dengue* serotipams tiek vakcinų suleidimo vienu metu, tiek suleidimo viena po kitos grupėse.

Dviejų klinikinių tyrimų metu buvo vertintas Dengvaxia poveikis kartu skiriant divalentę ir keturvalentę ŽPV vakcinas (žmogaus papilomos viruso, rekombinacines) (305 tyrimo pradžioje *Dengue* serologiškai teigiami tiriamieji, 9-14 metų, ir 197 tyrimo pradžioje *Dengue* serologiškai teigiami tiriamieji, 9-13 metų). Neprastesnis humoralinis imuninis atsakas į divalentę ir keturvalentę ŽPV vakcinas / Dengvaxia praėjus 28 dienoms po injekcijos negalėjo būti patvirtintas dėl riboto tiriamųjų, kuriuos buvo galima įvertinti, skaičiaus. Buvo atlikta tik aprašomoji imunogeniškumo analizė vakcinų suleidimo vienu metu ir vakcinų suleidimo viena po kitos grupėse.

Vertinant divalentę ŽPV vakciną, nustatyti panašūs GMT tiek vakcinų suleidimo vienu metu, tiek suleidimo viena po kitos grupėse ir GMT santykis tarp grupių (vartojimo kartu/vartojimo viena po kitos) buvo beveik 1 tiek ŽPV-16, tiek ŽPV-18. GMT santykiai tarp grupių (vartojimo kartu/vartojimo viena po kitos) buvo beveik 1 visiems 4 *Dengue* serotipams.

Vertinant keturvalentę ŽPV vakciną, GMT santykis tarp grupių (vartojimo kartu/vartojimo viena po kitos) buvo beveik 1 ŽPV-6 ir maždaug 0,80 ŽPV-11, ŽPV-16 bei ŽPV-18. GMT santykiai tarp grupių (vartojimo kartu/vartojimo viena po kitos) 1 ir 4 serotipams buvo beveik 1, o 2 ir 3 serotipams – beveik 0,80.

Klinikinė tokių duomenų reikšmė nėra žinoma.

Duomenų apie padidėjusį reaktogeniškumo dažnį ar pakitusias vakcinų saugumo savybes, kai kartu su Dengvaxia buvo skiriamos Tdap ar ŽPV vakcinos, negauta nė vieno iš šių tyrimų metu.

Jei Dengvaxia skiriamas tuo pat metu kaip ir kita injekcinė vakcina, vakcinos turi būti suleistos į skirtingas injekcijos vietas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kaip ir vartojant bet kokias kitas gyvas susilpnintas vakcinas, vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę mažiausiai vieną mėnesį po kiekvienos dozės.

Nėštumas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Duomenų apie *Dengvaxia* vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Tokie duomenys nėra pakankami, kad būtų galima daryti išvadą apie galimo *Dengvaxia* poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui ir postnataliniam vystymuisi nebuvimą.

Dengvaxia yra gyva susilpninta vakcina, todėl *Dengvaxia* nėštumo laikotarpiu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio žindymui neparodė.

Duomenų apie *Dengue* viruso išsiskyrimą su motinos pienu yra labai nedaug.

Be to, įvertinus, kad *Dengvaxia* yra gyva susilpninta vakcina ir kad yra labai nedaug duomenų apie *Dengvaxia* vartojimą žindančioms moterims po pateikimo į rinką, vakciną žindymo laikotarpiu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Specifinių tyrimų poveikiui vaisingumui įvertinti neatlikta.

Tyrimai su gyvūnais kenksmingo poveikio patelių vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dengvaxia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo galvos skausmas (51 %), skausmas injekcijos vietoje (49 %), bendrasis negalavimas (41 %), migrena (41 %), astenija (32 %) ir karščiavimas (14 %).

Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 3 dienų laikotarpiu po vakcinacijos, išskyrus karščiavimą, kuris pasireiškė 14 dienų laikotarpiu po injekcijos. Nepageidaujamos reakcijos paprastai tęsiasi neilgai (0-3 dienas).

Nustatyta tendencija, kad sisteminės nepageidaujamos reakcijos po antros ir trečios *Dengvaxia* injekcijos, palyginti su pirmąja, pasireiškia rečiau.

Apskritai tokios pačios nepageidaujamos reakcijos, tik rečiau, buvo pastebėtos *Dengue* serologiškai teigiamiems tiriamiesiems.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal toliau nurodytas dažnio kategorijas.

Labai dažni: $\geq 1/10$

Dažni: nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$

Nedažni: nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$

Reti: nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$

Labai reti: $< 1/10\ 000$

1 lentelėje pateikiamos saugumo savybės yra paremtos apibendrinta atrinktų klinikinių tyrimų ir komercinio vartojimo duomenų analize.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias duomenų gauta klinikinių tyrimų ir stebėjimo po pateikimo į rinką metu

Organų sistemų klasė Patirtos nepageidaujamos reakcijos	Vaikai ir paaugliai 6-17 metų	Suaugusieji 18-45 metų
	Dažnis	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos		
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Nedažni	
Nazofaringitas	Reti	Nedažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Limfadenopatija	Nepasireiškė ⁺	Nedažni
Imuninės sistemos sutrikimai		
Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksines reakcijas*	Labai reti	
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos skausmas	Labai dažni	
Svaigulys	Reti	Nedažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Kosulys	Reti	Nedažni
Burnos ir ryklės skausmas	Reti	Nedažni
Rinorėja	Reti	Nepasireiškė ⁺
Virškinimo trakto sutrikimai		
Vėmimas	Nedažni	
Pykinimas	Reti	Nedažni
Burnos džiūvimas	Nepasireiškė ⁺	Nedažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Išbėrimas	Reti	Nedažni
Dilgėlinė	Reti	Nepasireiškė ⁺
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Mialgija	Labai dažni	
Kaklo skausmas	Reti	Nedažni
Artralgija	Nepasireiškė ⁺	Nedažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Bendrasis negalavimas	Labai dažni	
Astenija	Labai dažni	
Karščiavimas	Labai dažni	Dažni
Šaltkrėtis	Reti	Nedažni
Nuovargis	Nepasireiškė ⁺	Nedažni
Skausmas injekcijos vietoje	Labai dažni	
Eritema injekcijos vietoje	Labai dažni	Dažni
Patinimas injekcijos vietoje	Dažni	
Niežėjimas injekcijos vietoje	Nedažni	Dažni

Organų sistemų klasė Patirtos nepageidaujamos reakcijos	Vaikai ir paaugliai 6-17 metų	Suaugusieji 18-45 metų
	Dažnis	Dažnis
Sukietėjimas injekcijos vietoje	Nedažni	
Hemoragija injekcijos vietoje	Nedažni	Reti
Hematoma injekcijos vietoje	Nedažni	Dažni
Karštis injekcijos vietoje	Nepasireiškė ⁺	Nedažni

* Nepageidaujamos reakcijos iš spontaniųjų pranešimų.

⁺ Šioje populiacijoje nestebėta.

Ligoninėje gydyti ir (arba) kliniškai sunkūs Denge karštligės atvejai – ilgalaikio saugumo stebėjimo duomenys

Trijų veiksmingumo tyrimų ilgalaikio stebėjimo laikotarpio nuo pirmosios injekcijos žvalgomoji analizė parodė hospitalizavimo dėl Denge karštligės, įskaitant kliniškai sunkią Denge karštligę (dažniausiai 1 arba 2 laipsnio Denge hemoraginę karštligę [PSO, 1997 m.]) rizikos padidėjimą vakcinuotiems asmenims, kuriems anksčiau *Dengue* infekcija nebuvo pasireiškusi. Pagrindinių klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad per 6 metų laikotarpį tiriamiesiems, kuriems anksčiau *Dengue* infekcija nebuvo pasireiškusi, sunkios *Dengue* infekcijos rizika padidėjo vakcinuotiems Dengvaxia asmenims nuo 6 iki 16 metų amžiaus, palyginti su tos pačios amžiaus grupės nevakcinuotais tiriamaisiais. Remiantis ilgalaikio stebėjimo analizės duomenimis, rizikos didėjimas paprastai prasideda 3-aisiais metais po pirmosios injekcijos.

Tokios padidėjusios rizikos nenustatyta asmenims, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi *Dengue* viruso infekcija (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Pediatriniai duomenys apie 6-17 metų asmenis

Vaikų populiacijoje karščiavimas ir eritema injekcijos vietoje pasireiškė didesniu dažniu (labai dažnai), palyginti su suaugusiaisiais (dažnai).

Apie dilgėlinę (retai) pranešta tik 6-17 metų tiriamiesiems.

Pediatriniai duomenys apie jaunesnius kaip 6 metų asmenis, t. y. amžiaus grupę, kurios indikacija neapima

Reaktogeniškumo pogrupyje 2 192 tiriamieji buvo jaunesni kaip 6 metų: 1287 – jaunesni kaip 2 metų ir 905 – 2-5 metų.

2-5 metų tiriamiesiems, palyginti su vyresniais kaip 6 metų tiriamaisiais, dažniau pranešta apie patinimą injekcijos vietoje (dažnis: labai dažni) bei pranešta apie papildomas nepageidaujamas reakcijas (dažnis: nedažnos): makulopapulinį išbėrimą ir apetito sumažėjimą.

2-5 metų tiriamiesiems, kuriems *Dengue* infekcija anksčiau nebuvo pasireiškusi, ilgalaikio saugumo stebėjimo duomenys parodė padidėjusią Denge karštligės, kurią reikia gydyti ligoninėje, įskaitant kliniškai sunkią Denge karštligę, riziką, paskiepytiems asmenims, palyginti su neskiepytais (žr. 4.4 skyrių).

Jaunesniems kaip 2 metų tiriamiesiems nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai po bet kurios Dengvaxia injekcijos, buvo karščiavimas, dirglumas, apetito netekimas, nenormalus verkimas ir jautrumas injekcijos vietoje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Apie perdozavimo atvejus nepranešta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vakcinos, vakcinos nuo virusų, ATC kodas – J07BX04

Veikimo mechanizmas

Dengvaxia sudėtyje yra gyvų susilpnintų virusų. Po pavartojimo virusai lokaliai replikuojasi, atsiranda neutralizuojamųjų antikūnų ir pasireiškia ląstelių sukeltas imuninis atsakas prieš keturis *Dengue* viruso serotipus.

Klinikinis veiksmingumas

Dengvaxia klinikinis veiksmingumas buvo vertintas 3 tyrimais: vienu palaikomoju IIB fazės veiksmingumo tyrimu (CYD23) Tailande ir 2 pagrindiniais didelės apimties III fazės veiksmingumo tyrimais, CYD14 Azijoje (Indonezijoje, Malaizijoje, Filipinuose, Tailande, Vietname) ir CYD15 Lotynų Amerikoje (Brazilijoje, Kolumbijoje, Hondūre, Meksikoje, Puerto Riko).

IIB fazės tyrime iš viso 4002 tiriamieji, kurių amžius nuo 4 iki 11 metų, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes, kuriose buvo skiriama Dengvaxia arba kontrolinis vaistinis preparatas, nepriklausomai, ar *Dengue* infekcija anksčiau nebuvo pasireiškusi. Iš šių tiriamųjų 3 285 buvo 6-11 metų amžiaus (2 184 vakcinos grupėje ir 1 101 kontrolinėje grupėje).

2 pagrindiniuose III fazės tyrimuose (CYD14 ir CYD15) iš viso apytiksliai 31 000 tiriamųjų, kurių amžius nuo 2 iki 16 metų, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes, kuriose buvo skiriama Dengvaxia arba placebo, nepriklausomai, ar *Dengue* infekcija anksčiau nebuvo pasireiškusi. Iš šių tiriamųjų 19 107 tiriamieji, kurie vartojo Dengvaxia (5 193 tiriamieji CYD14 tyrime ir 13 914 CYD15 tyrime) ir 9 538 tiriamieji, kurie vartojo placebo (2 598 tiriamieji CYD14 tyrime ir 6 940 tiriamųjų CYD15 tyrime) buvo 6-16 metų.

CYD14 ir CYD15 tyrimų pradžioje *Dengue* serologinis paplitimas bendrojoje populiacijoje tyrimo centruose buvo 52,8-81,1 % CYD14 (Azija-Ramiojo vandenyno regionas) ir 55,7-92,7 % CYD15 (Lotynų Amerika).

Veiksmingumas buvo įvertintas 25 mėnesių trukmės aktyviosios fazės metu, siekiant stebėjimo metu maksimaliai nustatyti visus simptomines virusologiniu tyrimu patvirtintos Denge (VPD) karštligės atvejus, neatsižvelgiant į jų sunkumą. Aktyvus simptomines Denge karštligės atvejų nustatymas prasidėjo pirmosios injekcijos dieną ir tęsėsi 13 mėnesių po trečios injekcijos.

Pagrindinės vertinamosios baigties simptomines VPD atvejų dažnis 12 mėnesių laikotarpiu nuo 28 dienos po trečiosios injekcijos buvo lyginamas vakcinos ir kontrolinėje grupėje.

Vakcinos veiksmingumo žvalgomoji analizė pagal *Dengue* serologinę būklę, įvertintą nuosėdų mažinimo neutralizacijos testu (PRNT50) tyrimo pradžioje (prieš pirmąją injekciją), buvo atlikta imunogeniškumo pogrupiuose po 2 000 tiriamųjų CYD14 tyrime ir CYD15 tyrime bei 300 tiriamųjų CYD23 tyrime. Iš šio pogrupio 2 580 tiriamųjų, kurių amžius buvo nuo 6 iki 16 metų, (maždaug 80 %), kurių serologinių *Dengue* viruso tyrimų rezultatai buvo teigiami tyrimo pradžioje, 1 729 tiriamieji buvo vakcinuoti (656 tiriamieji CYD14 tyrime ir 1073 CYD15 tyrime) ir 851 tiriamasis gavo placebo (339 CYD14 tyrime ir 512 CYD15 tyrime) (taip pat žr. poskyrį „Imunogeniškumas“).

Klinikinio veiksmingumo duomenys 6-16 metų tiriamiesiems, bet kokios serologinės būklės tyrimo pradžioje, endeminiuose regionuose

CYD14, CYD15 ir CYD23 tyrimų vakcinos veiksmingumo (VV) rezultatai pagal pagrindinę vertinamąją baigtį (simptominės VPD atvejai 25 mėnesių laikotarpiu po pirmosios dozės injekcijos 6-16 metų tiriamiesiems (bet kokios serologinės būklės tyrimo pradžioje) pateikti **2 lentelėje**.

2 lentelė. VV apsaugant nuo bet kurio iš 4 serotipų sukeltos simptominės VPD karštligės atvejų 25 mėnesių laikotarpiu po trečiosios dozės injekcijos 6-16 metų tiriamiesiems (bet kokios serologinės būklės tyrimo pradžioje).

	CYD14		CYD15		CYD23		Apjungti CYD14+CYD15		Apjungti * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vakcin os grupė	Kontro linė grupė	Vakcino s grupė	Kontrol inė grupė	Vakcin os grupė	Kontr olinė grupė	Vakcinos grupė	Kontr olinė grupė	Vakcinos grupė	Kontrol inė grupė
Atvejai / pacient ų metai	166/10 352	220/50 39	227/268 83	385/13 204	62/433 6	46/21 84	393/3723 5	605/1 8243	455/41571	651/20 427
VV % (95 %P D)	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: tiriamųjų skaičius tyrime

Atvejai: tiriamųjų, kuriems pasireiškė bent vienas simptominės virusologiskai patvirtintos Denge karštligės epizodas vertinamuoju laikotarpiu, skaičius.

Pacientų metai: laiko, per kurį pasireiškia rizika, suma (metais) tyrimo laikotarpiu.

PI: pasikliautinis intervalas.

*Apjungtus CYD14, 15 ir 23 rezultatus reikia vertinti atsargiai, kadangi CYD14/15 ir CYD23 tyrimų metu skyrėsi Denge karštligės patvirtinamieji testai ir ūminės febrilinės ligos apibūdinimas.

6-16 metų tiriamiesiems Dengevaxia veiksmingumas apaugant nuo bet kurio iš 4 serotipų sukeltos simptominės virusologiniu tyrimu patvirtintos Denge karštligės (VPD) atvejų buvo įrodytas visų trijų tyrimų (CYD14, CYD15 ir CYD23) metu (žr. **2 lentelę**).

Klinikinio veiksmingumo duomenys 6-16 metų tiriamiesiems, *Dengue* serologiškai teigiamiems tyrimo pradžioje, endeminiuose regionuose

Vakcinos veiksmingumas (VV) apsaugant nuo VPD 6-16 metų tiriamuosius

CYD14, CYD15 ir CYD23 tyrimų imunogeniškumo pogrupių vakcinos veiksmingumo (VV) rezultatai pagal simptominės VPD atvejų, pasireiškusių 25 mėnesių laikotarpiu po pirmosios dozės injekcijos 6-16 metų tiriamiesiems, *Dengue* serologiškai teigiamiems tyrimo pradžioje, žvalgomąją analizę pateikti **3 lentelėje**.

3 lentelė. VV apsaugant nuo bet kurio iš 4 serotipų sukeltos simptominės VPD karštligės atvejų 25 mėnesių laikotarpiu po trečiosios dozės injekcijos 6-16 metų tiriamiesiems (*Dengue* serologiškai teigiamiems tyrimo pradžioje).

	CYD14		CYD15		CYD23		Apjungti CYD14+CYD 15		Apjungti * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vakcin os grupė	Kontro linė grupė	Vakcino s grupė	Kontrol inė grupė	Vakcin os grupė	Kontr olinė grupė	Vakcinos grupė	Kontr olinė grupė	Vakcinos grupė	Kontrol inė grupė
Atvejai / pacient ų metai	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/16 65	22/3684	53/177 9
VV % (95 %P I)	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: tiriamųjų skaičius tyrime

Atvejai: tiriamųjų, kuriems pasireiškė bent vienas simptominės virusologiškai patvirtintos Denge karštligės epizodas vertinamuoju laikotarpiu, skaičius.

Pacientų metai: laiko, per kurį pasireiškia rizika, suma (metais) tyrimo laikotarpiu.

PI: pasikliautinis intervalas.

NC: neapskaičiuota (atvejų nebuvimas vakcinos ir kontrolinėje grupėje neleidžia apskaičiuoti nei VV nei PI).

*Apjungtus CYD14, 15 ir 23 rezultatus reikia vertinti atsargiai, kadangi CYD14/15 ir CYD23 tyrimų metu skyrėsi Denge karštligės patvirtinamieji testai ir ūminės febrilinės ligos apibūdinimas.

Bendrąjį vakcinos veiksmingumą (VV) lėmė keturi serotipai. Duomenys yra riboti, kadangi informacija apie pradinę imuninę būklę buvo renkama ribotai tiriamųjų daliai. Nustatyta tendencija, kad VV nuo simptominės VPD, sukeltos 1 serotipo [76,8 (46,1; 90,0)] ir 2 serotipo [55,5 (-15,5; 82,8)], buvo mažesnis, palyginti su 3 serotipo [89,6 (63,7; 97,0)] ir 4 serotipo [96,5 (73,4; 99,5)] sukeltos ligos atvejais 25 mėnesių laikotarpiu po pirmosios dozės injekcijos 6-16 metų tiriamiesiems, kurie tyrimo pradžioje buvo serologiškai teigiami (CYD14, CYD15 ir CYD23 tyrimų imunogeniškumo pogrupiai).

Nustatyta šiek tiek mažesnio veiksmingumo tendencija 6-8 metų vaikams, palyginti su 9-16 metų vaikais.

VV apsaugant nuo hospitalizavimo ir sunkios VPD 6-16 metų tiriamuosius

Buvo pranešta apie du kliniškai sunkius VPD atvejus CYD14 tyrime ir vieną atvejį CYD15 tyrime 25 mėnesių laikotarpiu po pirmosios injekcijos 6-16 metų amžiaus tyrimo pradžioje *Dengue* serologiškai teigiamų (imunogeniškumo pogrupis) tiriamųjų kontrolinėje grupėje, vakcinos grupėje jų nebuvo nustatyta. Buvo pranešta apie aštuonis hospitalizavimo dėl VPD atvejus kontrolinėje grupėje ir vieną vakcinos grupėje CYD14 tyrimo metu bei du hospitalizavimo dėl VPD atvejus kontrolinėje grupėje CYD15 tyrimo metu, kai tuo tarpu vakcinos grupėje jų nepasitaikė. Šie duomenys yra negalutiniai dėl mažo atvejų skaičiaus imunogeniškumo pogrupyje.

Veiksmingumas buvo vertintas vidutinio arba didelio endemiškumo regionuose. Apsaugos lygis negali būti ekstrapoliuojamas kitokioms epidemiologinėms situacijoms.

Klinikinio veiksmingumo duomenys 17-45 metų tiriamiesiems endeminiuose regionuose

Klinikinių veiksmingumo tyrimų su 17-45 metų tiriamaisiais endeminiuose regionuose neatlikta. Vakcinos klinikinis veiksmingumas paremtas panaudojant imunogeniškumo duomenis (žr. toliau esantį skyrių „Imunogeniškumo duomenys 18-45 metų tiriamiesiems endeminiuose regionuose“).

Ilgalaikė apsauga

Riboti duomenys rodo tendenciją, kad veiksmingumas bėgant laikui mažėja. 2 metų stebėjimo laikotarpiu (5-ieji ir 6-ieji metai) po pradinės dozės injekcijos vakcinos veiksmingumas nuo simptominės VPD (imunogeniškumo pogrupis, apjungti CYD14+CYD15 duomenys) buvo 14,6 % (95% PI: -74,7; 58,3) 6-16 metų tiriamiesiems, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi Denge infekcija. Veiksmingumo išlikimas gali skirtis priklausomai nuo epidemiologinės situacijos.

Imunogeniškumas

Imunogeniškumo ir apsaugos koreliacijos nenustatyta. Klinikinio vystymo metu duomenys apie imunogeniškumą buvo surinkti iš maždaug 7 262 tiriamųjų (nuo 9 mėnesių iki 60 metų amžiaus), kuriems buvo atlikta bent viena vakcinos injekcija.

Iš šių tiriamųjų, iš viso 3 498 asmenims (6-45 metų), kurie buvo iš endeminių regionų ir Denge atžvilgiu imuniniai, buvo atlikta bent viena Dengvaxia injekcija. Dauguma tiriamųjų buvo 6-17 metų (n= 2 836).

Klinikinio vystymo metu kiekvieno serotipo neutralizuojamųjų antikūnų titrai buvo matuojami naudojant nuosėdų sumažėjimo neutralizavimo testą (angl. *plaque reduction neutralization test*, PRNT) ir pateikiami kaip geometrinio vidurkio titrai (angl. *geometric mean titers*, GMT).

Toliau esančiose lentelėse *Dengue* serologinė būklė tyrimo pradžioje (prieš pirmąją injekciją) buvo apibūdinta taip:

- *Dengue* serologiškai teigiama, jei PRNT 50 titras ≥ 10 [1/dil] (mažiausia slenkstinė riba, angl. *the lower limit of quantification* (LLOQ)) mažiausiai vienam serotipui.
- *Dengue* serologiškai neigiama, jei PRNT 50 titras $<$ apatinė kiekybinio nustatymo riba bet kuriam iš 4 serotipų.

Imunogeniškumo duomenys 6-8 metų tiriamiesiems endeminiuose regionuose

GMT tyrimo pradžioje ir praėjus 28 dienoms po 3 dozės 6-8 metų tiriamiesiems CYD14 tyrimo metu pateikti **4 lentelėje**.

4 lentelė. Imunogeniškumas CYD14 tyrimo metu 6-8 metų serologiškai teigiamiems tiriamiesiems iš endeminių regionų

Tyrimas	N	1 serotipas		2 serotipas		3 serotipas		4 serotipas	
		GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijas (95%PI)	GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijas (95%PI)	GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijas (95%PI)	GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijas (95%PI)
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: skaičius tiriamųjų, kuriems nustatytas antikūnų titras aktualiame tyrimo laikotarpyje
Dengue serologiškai teigiami tiriamieji yra tiriamieji, kurių titras yra didesnis ar lygus LLOQ bent vienam iš *Dengue* serotipų tyrimo pradžioje

PI: pasikliautinis intervalas

CYD14: Indonezija, Malaizija, Filipinai, Tailandas, Vietnamas.

Imunogeniškumo duomenys 9-17 metų tiriamiesiems endeminiuose regionuose

GMT tyrimo pradžioje ir praėjus 28 dienoms po 3 dozės 9-16 metų tiriamiesiems CYD14 ir CYD15 tyrimų metu pateikti **5 lentelėje**.

5 lentelė. Imunogeniškumas CYD14 ir CYD15 tyrimų metu 9-16 metų serologiškai teigiamiems tiriamiesiems iš endeminių regionų

Tyrimas	N	1 serotipas		2 serotipas		3 serotipas		4 serotipas	
		GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijas (95%PI)	GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijas (95%PI)	GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijas (95%PI)	GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijas (95%PI)
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: skaičius tiriamųjų, kuriems nustatytas antikūnų titras aktualiame tyrimo laikotarpyje
Dengue serologiškai teigiami tiriamieji yra tiriamieji, kurių titras yra didesnis ar lygus LLOQ bent vienam iš *Dengue* serotipų tyrimo pradžioje

PI: pasikliautinis intervalas

CYD14: Indonezija, Malaizija, Filipinai, Tailandas, Vietnamas.

CYD15: Brazilija, Kolumbija, Hondūras, Meksika, Puerto Rikas.

Imunogeniškumo duomenys 18-45 metų tiriamiesiems endeminiuose regionuose

Galutinės vakcinos CYD *Dengue* imunogeniškumas endeminiuose regionuose 18-45 metų amžiaus suaugusiems buvo įvertintas 3 tyrimuose, atliktuose Azijos ir Ramiojo vandenyno šalyse (CYD22 Vietname, CYD28 Singapūre ir CYD47 Indijoje).

GMT tyrimo pradžioje ir praėjus 28 dienoms po 3 dozės 18-45 metų tiriamiesiems pateikti **6 lentelėje**.

6 lentelė. Imunogeniškumas 18–45 metų serologiškai teigiamiems tiriamiesiems iš endeminių regionų

Tyrimas	N	1 serotipas		2 serotipas		3 serotipas		4 serotipas	
		GMT prieš 1 injekciją (95 %PI)	GMT po 3 injekcijos (95 %PI)	GMT prieš 1 injekciją (95 %PI)	GMT po 3 injekcijos (95 %PI)	GMT prieš 1 injekciją (95 %PI)	GMT po 3 injekcijos (95 %PI)	GMT prieš 1 injekciją (95 %PI)	GMT po 3 injekcijos (95 %PI)
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: skaičius tiriamųjų, kuriems nustatytas antikūnų titras aktualiame tyrimo laikotarpyje
Dengue serologiškai teigiami tiriamieji yra tiriamieji, kurių titras yra didesnis ar lygus LLOQ bent vienam iš *Dengue* serotipų tyrimo pradžioje

PI: pasikliautinis intervalas

CYD28: mažo endemiškumo šalis

CYD22: Vietnamas; CYD28: Singapūras; CYD47: Indija;

Veiksmingumo apjungimas (angl. *bridging*) yra paremtas aukščiau pateiktais duomenimis ir bendraisiais rezultatais. Tyrimų su 18-45 metų suaugusiais iš endeminių regionų metu gauti imunogeniškumo duomenys rodo, kad GMT kiekvienam serotipui po 3 injekcijos suaugusiesiems yra paprastai didesni, palyginti su vaikų ir paauglių rodmenimis tyrimuose CYD14 ir CYD15. Todėl tikėtina apsauga suaugusiesiems endeminiuose regionuose, nors realus veiksmingumo dydis, palyginti su vaikais ir paaugliais, nėra žinomas.

Duomenys apie ilgalaikį antikūnų buvimą

Tyrimų CYD14 ir CYD15 metu 6 metų ir vyresniems tiriamiesiems GMT po dozės išliko nuo 3 iki 5 metų. Praėjus 5 metams po trečiosios injekcijos, GMT išliko didesni nei GMT prieš vakcinaciją nepaisant GMT sumažėjimo visiems 4 serotipams, palyginti su GMT po 3-osios dozės. GMT lygiai priklausė nuo amžiaus ir *Dengue* serologinės būklės tyrimo pradžioje.

Kartotinių dozių poveikis po 3 dozių schemas buvo vertintas endeminiuose regionuose gyvenantiems 9-50 metų tiriamiesiems (tyrimai CYD63, CYD64, CYD65). Po kartotinės dozės neutralizuojamųjų Ak titras nepadidėjo arba padidėjo nedaug. Kartotinės dozės poveikis skyrėsi priklausomai nuo serotipų ir tyrimų. Kartotinės *Dengvaxia* dozės poveikio nebuvimo ar ribotumo priežastis išlieka neaiški (mechanizmo ir klinikinės įtakos požiūriu).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Dengvaxia farmakokinetikos tyrimų neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo, įskaitant lokalaus toleravimo įvertinimą, ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi programos ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Neurovirulentiškumo tyrimas parodė, kad CYD vakcina nuo *Denge* karštligės nėra neurotoksiška.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Būtiniosios aminorūgštys, įskaitant fenilalaniną
Nebūtiniosios aminorūgštys
Arginino hidrochloridas
Sacharozė
Trehalozė dihidratas
Sorbitolis (E420)
Trometamolis
Urėja
Vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas pH koreguoti

Tirpiklis

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Dengvaxia negalima maišyti su jokia kita vakcina ar vaistiniu preparatu.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Po paruošimo panaudojant kartu tiekiamą tirpiklį Dengvaxia reikia suvartoti nedelsiant.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto Dengvaxia laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

- Milteliai (1 dozė) flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo) ir nuplėšiamu dangteliu (aliuminio, polipropileno) + 0,5 ml tirpiklio užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su stūmokliniu kamščiu (halobutilo) ir antgalio dangteliu (elastomero) bei 2 atskiromis adatomis.

Pakuotėje yra 1 arba 10 vienetų.

- Milteliai (1 dozė) flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo) ir nuplėšiamu dangteliu (aliuminio, polipropileno) + 0,5 ml tirpiklio užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su stūmokliniu kamščiu (halobutilo) ir antgalio dangteliu (elastomero).

Pakuotėje yra 1 arba 10 vienetų.

Užpildyto švirkšto antgalio dangtelio sudėtyje yra natūralios gumos latekso darinio.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Būtina vengti kontakto su dezinfektantais, nes jie gali inaktyvinti vakcinos virusus.

Dengvaxia prieš vartojimą būtina paruošti.

Dengvaxia paruošiamas visą tirpiklio (0,4 % natrio chlorido tirpalo) kiekį, esantį užpildytame švirkšte, pažymėtame mėlyna etikete, perkeliant į šaltyje išdžiovintų miltelių flakoną su gelsvai žalios spalvos nuplėšiamu dangteliu.

1. Pritvirtinkite sterilią adatą ant užpildyto švirkšto tirpikliui perkelti. Adatą būtina tvirtai prijungti prie švirkšto pasukant ketvirtį apskritimo.
2. Perkelkite visą užpildyto švirkšto turinį į flakoną, kuriame yra miltelių.
3. Švelniai pasukiokite, kol milteliai visiškai ištirps.

Prieš vartojimą suspensiją reikia apžiūrėti. Paruoštas Dengvaxia yra skaidrus, bespalvis skystis, kuriame gali būti baltų ar beveik skaidrių dalelių (endogeninės kilmės).

Po visiško ištirpinimo 0,5 ml paruoštos suspensijos dozė yra įtraukiama į tą patį švirkštą. Norint atlikti injekciją ant švirkšto reikia užmauti naują sterilią adatą.

Po paruošimo panaudojant kartu tiekiamą tirpiklį Dengvaxia reikia suvartoti nedelsiant.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. gruodžio 12 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. rugpjūčio 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dengvaxia milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai daugiadozėse talpyklėse keturvalentė vakcina nuo Denge karštligės (gyva, susilpninta)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Po paruošimo vienoje dozėje (0,5 ml) yra:

Chimerinių geltonosios karštligės *Dengue* virusų, 1 serotipo (gyvų, susilpnintų)*4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀/dozėje**
Chimerinių geltonosios karštligės *Dengue* virusų, 2 serotipo (gyvų, susilpnintų)*4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀/dozėje**
Chimerinių geltonosios karštligės *Dengue* virusų, 3 serotipo (gyvų, susilpnintų)*4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀/dozėje**
Chimerinių geltonosios karštligės *Dengue* virusų, 4 serotipo (gyvų, susilpnintų)*4,5-6,0 log₁₀ CCID₅₀/dozėje**

*Pagaminta Vero ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu. Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO).

**CCID₅₀: 50 % ląstelių kultūros infekcinės dozės (angl. *Cell Culture Infectious Dose*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Vienoje dozėje (0,5 ml) yra 8 mikrogramai fenilalanino ir 1,76 miligramo sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai

Balti, homogeniški, šaltyje išdžiovinti milteliai, kurie ties pagrindu gali būti susitraukę (gali būti žiedo formos gabalėlis).

Tirpiklis yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Dengvaxia vartojamas 1, 2, 3 ir 4 serotipų *Dengue* virusų sukeltos Denge karštligės prevencijai 6-45 metų asmenims, kuriems jau buvo pasireiškusi tyrimu patvirtinta Denge infekcija (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Dengvaxia vartojimas turi būti paremtas oficialiomis rekomendacijomis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

6-45 metų vaikams ir suaugusiesiems

Vakcinacijos schemą sudaro 3 vienos paruoštos dozės (0,5 ml) injekcijos, leidžiamos kas 6 mėnesius.

Kartotinė dozė

Kartotinės (-ių) dozės (-ių) papildoma nauda ir tinkamas laikas nebuvo nustatyti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje.

Jaunesni kaip 6 metų vaikai

Dengvaxia saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams neištirti.

Dengvaxia negalima vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vartojimo metodas

Imunizacija turi būti atliekama injekcijomis po oda, geriausia viršutinėje rankos dalyje deltinio raumens srityje.

Negalima suleisti į kraujagyslę.

Dengvaxia ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba pasireiškęs po ankstesnės Dengvaxia ar tokios pat sudėties vakcinės injekcijos.

Igimtas ar įgytas ląstelinio imuniteto nepakankamumas, įskaitant sukeltą imunosupresinio gydymo, pvz., chemoterapijos ar didelių sisteminio poveikio kortikosteroidų dozių (pvz., 20 mg arba 2 mg/kg prednizono 2 savaites ar ilgiau) 4 savaičių laikotarpiu iki vakcinacijos.

Asmenys, kuriems yra simptominė ŽIV infekcija ar besimptomė ŽIV infekcija, kai yra imuninės funkcijos sutrikimo požymių.

Nėščios moterys (žr. 4.6 skyrių).

Žindančios moterys (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjęs jautrumas

Turi būti užtikrintas tinkamas medicininis gydymas ir priežiūra tam atvejui, jei po vakcinės suleidimo pasireiškia anafilaksinė reakcija.

Kitos ligos

Dengvaxia vartojimą būtina atidėti asmenims, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunki karščiavimu pasireiškianti ar ūminė liga.

Sinkopė

Po bet kokios vakcinacijos (ar net prieš ją) kaip psichogeninė reakcija į injekciją adata gali pasireikšti sinkopė. Turi būti parengtos priemonės, padedančios apsaugoti nuo kritimo sukeltamų sužalojimų bei kontroliuoti apalpinimu pasireiškiančias reakcijas.

Atrankinis tyrimas dėl Denge infekcijos prieš vakcinaciją

Asmenų, kurie anksčiau nebuvo infekuoti *Dengue* virusu, vakcinuoti negalima dėl padidėjusios hospitalizavimo dėl Denge karštligės ir kliniškai sunkios Denge karštligės pasireiškimo rizikos, stebėtos pagrindinių klinikinių tyrimų ilgalaikio stebėjimo metu vakcinuotiems anksčiau neinfekuotiems asmenims (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu ankstesnė *Dengue* viruso infekcija nėra dokumentuota, prieš vakcinaciją ankstesnė infekcija turi būti patvirtinta tyrimu. Siekiant išvengti klaidingai teigiamų vakcinacijos rezultatų, turi būti naudojami tik tokie tyrimo metodai, kurie yra tinkami įvertinti specifiškumą ir kryžminį reaktyvumą, remiantis vietine ligos epidemiologija ir vadovaujantis oficialiomis rekomendacijomis.

Neendeminiuose regionuose bei esant aplinkybėms, kai užsikrėtimo rizika yra maža, vakciną galima skirti tik asmenims, kuriems yra didelė *Dengue* viruso ekspozicijos tikimybė ateityje. Kuo mažesnė yra iš tikro serologiškai teigiamų asmenų dalis, tuo didesnė yra rizika, kad bet kokio Denge serologinei būklei nustatyti naudojamo tyrimo rezultatas bus klaidingai teigiamas. Dėl to testuoti prieš vakcinaciją ir vakcinuoti būtina tik pacientus, kuriems yra didelė tikimybė, kad anksčiau buvo pasireiškusi Denge infekcija (pvz., asmenims, kurie anksčiau gyveno ar kartotinai lankėsi endeminiuose regionuose). Tuo siekiama sumažinti klaidingai teigiamo tyrimo rezultato riziką.

Specialios pacientų grupės

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę mažiausiai vieną mėnesį po kiekvienos dozės (žr. 4.6 skyrių).

Keliautojai

Klinikinių duomenų, kuriais remiantis būtų galima paremti vakcinaciją asmenų, kurie gyvena neendeminiuose regionuose, kurių ankstesnės *Dengue* viruso infekcijos tikimybė yra maža ir kurie tik kartais keliauja į endeminius regionus, nėra, todėl šiems asmenims vakcinacija nerekomenduojama.

Apsauga

Apsauginis imuninis atsakas gali pasireikšti ne visiems Dengvaxia paskiepytiems asmenims. Po vakcinacijos rekomenduojama toliau naudoti asmenines apsaugines priemones nuo uodų įkandimų.

Dengvaxia sudėtyje yra fenilalanino ir natrio

Kiekvienoje Dengvaxia 0,5 ml dozėje yra 8 mikrogramai fenilalanino. Fenilalaninas gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti.

Dengvaxia 0,5 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vakcinos – vaistinio preparato sąveika

Pacientams, kuriems taikomas gydymas imunoglobulinais ar kraujo vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra imunoglobulinų, pvz., krauju ar plazma, Dengvaxia rekomenduojama vartoti po tokio gydymo pabaigos praėjus ne mažiau kaip 6 savaitėms, o geriausia – 3 mėnesiams, kad būtų išvengta vakcinoje esančių susilpnintų virusų neutralizavimo.

Dengvaxia negalima vartoti asmenims, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas, pvz., chemoterapija ar gydymas didelėmis sisteminio poveikio kortikosteroidų dozėmis 4 savaitių laikotarpiu iki vakcinacijos (žr. 4.3 skyrių).

Vakcinos – vakcinos sąveika

Vieno klinikinio tyrimo metu buvo vertinamas Dengvaxia vartojimas kartu su Tdap (stabilgės toksoido, susilpninto difterijos toksoido ir neląstelė kokliušo vakcina, adsorbuota) (629 tyrimo pradžioje *Dengue* serologiškai teigiami tiriamieji, 9-60 metų). Nustatytas neprastesnis humoralinis imuninis atsakas į visus Tdap antigenus, kurį sukėlė kartotinė Tdap dozė, suleista kartu su pirmąja Dengvaxia doze, palyginti su vakcinų suleidimu viena po kitos, kai vertinta praėjus 28 dienoms po Tdap kartotinės dozės suleidimo *Dengue* serologiškai teigiamiems tiriamiesiems. Pirmoji Dengvaxia dozė *Dengue* serologiškai teigiamiems tiriamiesiems sukėlė panašų imuninį atsaką (vertinant geometrinio vidurkio titrus (angl. *geometric mean titres*, GMT) ir teigiamo serologinio testo dažnį) visiems 4 *Dengue* serotipams tiek vakcinų suleidimo vienu metu, tiek suleidimo viena po kitos grupėse.

Dviejų klinikinių tyrimų metu buvo vertintas Dengvaxia poveikis kartu skiriant divalentę ir keturvalentę ŽPV vakcinas (žmogaus papilomos viruso, rekombinacines) (305 tyrimo pradžioje *Dengue* serologiškai teigiami tiriamieji, 9-14 metų, ir 197 tyrimo pradžioje *Dengue* serologiškai teigiami tiriamieji, 9-13 metų). Neprastesnis humoralinis imuninis atsakas į divalentę ir keturvalentę ŽPV vakcinas / Dengvaxia praėjus 28 dienoms po injekcijos negalėjo būti patvirtintas dėl riboto tiriamųjų, kuriuos buvo galima įvertinti, skaičiaus. Buvo atlikta tik aprašomoji imunogeniškumo analizė vakcinų suleidimo vienu metu ir vakcinų suleidimo viena po kitos grupėse.

Vertinant divalentę ŽPV vakciną, nustatyti panašūs GMT tiek vakcinų suleidimo vienu metu, tiek suleidimo viena po kitos grupėse ir GMT santykis tarp grupių (vartojimo kartu/vartojimo viena po kitos) buvo beveik 1 tiek ŽPV-16, tiek ŽPV-18. GMT santykiai tarp grupių (vartojimo kartu/vartojimo viena po kitos) buvo beveik 1 visiems 4 *Dengue* serotipams.

Vertinant keturvalentę ŽPV vakciną, GMT santykis tarp grupių (vartojimo kartu/vartojimo viena po kitos) buvo beveik 1 ŽPV-6 ir maždaug 0,80 ŽPV-11, ŽPV-16 bei ŽPV-18. GMT santykiai tarp grupių (vartojimo kartu/vartojimo viena po kitos) 1 ir 4 serotipams buvo beveik 1, o 2 ir 3 serotipams – beveik 0,80.

Klinikinė tokių duomenų reikšmė nėra žinoma.

Duomenų apie padidėjusį reaktogeniškumo dažnį ar pakitusias vakcinų saugumo savybes, kai kartu su Dengvaxia buvo skiriamos Tdap ar ŽPV vakcinos, negauta nė vieno iš šių tyrimų metu.

Jei Dengvaxia skiriamas tuo pat metu kaip ir kita injekcinė vakcina, vakcinos turi būti suleistos į skirtingas injekcijos vietas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kaip ir vartojant bet kokias kitas gyvas susilpnintas vakcinas, vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę mažiausiai vieną mėnesį po kiekvienos dozės.

Nėštumas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Duomenų apie Dengvaxia vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Tokie duomenys nėra pakankami, kad būtų galima daryti išvadą apie galimo Dengvaxia poveikio nėštumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui ir postnataliniam vystymuisi nebuvimą.

Dengvaxia yra gyva susilpninta vakcina, todėl Dengvaxia nėštumo laikotarpiu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio žindymui neparodė.

Duomenų apie *Dengue* viruso išsiskyrimą su motinos pienu yra labai nedaug.

Be to, įvertinus, kad Dengvaxia yra gyva susilpninta vakcina ir kad yra labai nedaug duomenų apie Dengvaxia vartojimą žindančioms moterims po pateikimo į rinką, vakciną žindymo laikotarpiu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Specifinių tyrimų poveikiui vaisingumui įvertinti neatlikta.

Tyrimai su gyvūnais kenksmingo poveikio patelių vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dengvaxia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo galvos skausmas (51 %), skausmas injekcijos vietoje (49 %), bendrasis negalavimas (41 %), miglgija (41 %), astenija (32 %) ir karščiavimas (14 %).

Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 3 dienų laikotarpiu po vakcinacijos, išskyrus karščiavimą, kuris pasireiškė 14 dienų laikotarpiu po injekcijos. Nepageidaujamos reakcijos paprastai tęsėsi neilgai (0-3 dienas).

Nustatyta tendencija, kad sisteminės nepageidaujamos reakcijos po antros ir trečios Dengvaxia injekcijos, palyginti su pirmąja, pasireiškia rečiau.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal toliau nurodytas dažnio kategorijas.

Labai dažni: $\geq 1/10$

Dažni: nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$

Nedažni: nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$

Reti: nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$

Labai reti: $< 1/10\ 000$

1 lentelėje pateikiamos saugumo savybės yra paremtos apibendrinta atrinktų klinikinių tyrimų ir komercinio vartojimo duomenų analize.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias duomenų gauta klinikinių tyrimų ir stebėjimo po pateikimo į rinką metu

Organų sistemų klasė Patirtos nepageidaujamos reakcijos	Vaikai ir paaugliai 6-17 metų	Suaugusieji 18-45 metų
	Dažnis	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos		
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Nedažni	
Nazofaringitas	Reti	Nedažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Limfadenopatija	Nepasireiškė ⁺	Nedažni
Imuninės sistemos sutrikimai		
Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksines reakcijas*	Labai reti	
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos skausmas	Labai dažni	
Svaigulys	Reti	Nedažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Kosulys	Reti	Nedažni
Burnos ir ryklės skausmas	Reti	Nedažni
Rinorėja	Reti	Nepasireiškė ⁺
Virškinimo trakto sutrikimai		
Vėmimas	Nedažni	
Pykinimas	Reti	Nedažni
Burnos džiūvimas	Nepasireiškė ⁺	Nedažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Išbėrimas	Reti	Nedažni
Dilgėlinė	Reti	Nepasireiškė ⁺
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Mialgija	Labai dažni	
Kaklo skausmas	Reti	Nedažni
Artralgija	Nepasireiškė ⁺	Nedažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Bendrasis negalavimas	Labai dažni	
Astenija	Labai dažni	
Karščiavimas	Labai dažni	Dažni
Šaltkrėtis	Reti	Nedažni
Nuovargis	Nepasireiškė ⁺	Nedažni
Skausmas injekcijos vietoje	Labai dažni	
Eritema injekcijos vietoje	Labai dažni	Dažni
Patinimas injekcijos vietoje	Dažni	
Niežėjimas injekcijos vietoje	Nedažni	Dažni
Sukietėjimas injekcijos vietoje	Nedažni	
Hemoragija injekcijos vietoje	Nedažni	Reti
Hematoma injekcijos vietoje	Nedažni	Dažni
Karštis injekcijos vietoje	Nepasireiškė ⁺	Nedažni

* Nepageidaujamos reakcijos iš spontaniųjų pranešimų.

+ Šioje populiacijoje nestebėta.

Ligoninėje gydyti ir (arba) kliniškai sunkūs Denge karštligės atvejai – ilgalaikio saugumo stebėjimo duomenys

Trijų veiksmingumo tyrimų ilgalaikio stebėjimo laikotarpio nuo pirmosios injekcijos žvalgomoji analizė parodė hospitalizavimo dėl Denge karštligės, įskaitant kliniškai sunkią Denge karštligę (dažniausiai 1 arba 2 laipsnio Denge hemoraginę karštligę [PSO, 1997 m.]) rizikos padidėjimą vakcinuotiems asmenims, kuriems anksčiau *Dengue* infekcija nebuvo pasireiškusi. Pagrindinių klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad per 6 metų laikotarpį tiriamiesiems, kuriems anksčiau *Dengue* infekcija nebuvo pasireiškusi, sunkios *Dengue* infekcijos rizika padidėjo vakcinuotiems *Dengvaxia* asmenims nuo 6 iki 16 metų amžiaus, palyginti su tos pačios amžiaus grupės nevakcinuotais tiriamaisiais. Remiantis ilgalaikio stebėjimo analizės duomenimis, rizikos didėjimas paprastai prasideda 3-aisias metais po pirmosios injekcijos. Tokios padidėjusios rizikos nenustatyta asmenims, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi *Dengue* viruso infekcija (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Pediatriniai duomenys apie 6-17 metų asmenis

Vaikų populiacijoje karščiavimas ir eritema injekcijos vietoje pasireiškė didesniu dažniu (labai dažnai), palyginti su suaugusiais (dažnai).

Apie dilgėlinę (retai) pranešta tik 6-17 metų tiriamiesiems.

Pediatriniai duomenys apie jaunesnius kaip 6 metų asmenis, t. y. amžiaus grupę, kurios indikacija neapima

Reaktogeniškumo pogrupyje 2 192 tiriamieji buvo jaunesni kaip 6 metų: 1287 – jaunesni kaip 2 metų ir 905 – 2-5 metų.

2-5 metų tiriamiesiems, palyginti su vyresniais kaip 6 metų tiriamaisiais, dažniau pranešta apie patinimą injekcijos vietoje (dažnis: labai dažni) bei pranešta apie papildomas nepageidaujamas reakcijas (dažnis: nedažnos): makulopapulinį išbėrimą ir apetito sumažėjimą.

2-5 metų tiriamiesiems, kuriems *Dengue* infekcija anksčiau nebuvo pasireiškusi, ilgalaikio saugumo stebėjimo duomenys parodė padidėjusią Denge karštligės, kurią reikia gydyti ligoninėje, įskaitant kliniškai sunkią Denge karštligę, riziką, paskiepytiems asmenims, palyginti su neskiepytais (žr. 4.4 skyrių).

Jaunesniems kaip 2 metų tiriamiesiems nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai po bet kurios *Dengvaxia* injekcijos, buvo karščiavimas, dirglumas, apetito netekimas, nenormalus verkimas ir jautrumas injekcijos vietoje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Apie perdozavimo atvejus nepranešta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vakcinos, vakcinos nuo virusų, ATC kodas – J07BX04

Veikimo mechanizmas

Dengvaxia sudėtyje yra gyvų susilpnintų virusų. Po pavartojimo virusai lokaliai replikuojasi, atsiranda neutralizuojamųjų antikūnų ir pasireiškia ląstelių sukeltas imuninis atsakas prieš keturis *Dengue* viruso serotipus.

Klinikinis veiksmingumas

Dengvaxia klinikinis veiksmingumas buvo vertintas 3 tyrimais: vienu palaikomojo IIB fazės veiksmingumo tyrimu (CYD23) Tailande ir 2 pagrindiniais didelės apimties III fazės veiksmingumo tyrimais, CYD14 Azijoje (Indonezijoje, Malaizijoje, Filipinuose, Tailande, Vietname) ir CYD15 Lotynų Amerikoje (Brazilijoje, Kolumbijoje, Hondūre, Meksikoje, Puerto Riko).

IIB fazės tyrime iš viso 4002 tiriamieji, kurių amžius nuo 4 iki 11 metų, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes, kuriose buvo skiriama Dengvaxia arba kontrolinis vaistinis preparatas, nepriklausomai, ar *Dengue* infekcija anksčiau nebuvo pasireiškusi. Iš šių tiriamųjų 3 285 buvo 6-11 metų amžiaus (2 184 vakcinos grupėje ir 1 101 kontrolinėje grupėje).

2 pagrindiniuose III fazės tyrimuose (CYD14 ir CYD15) iš viso apytiksliai 31 000 tiriamųjų, kurių amžius nuo 2 iki 16 metų, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes, kuriose buvo skiriama Dengvaxia arba placebo, nepriklausomai, ar *Dengue* infekcija anksčiau nebuvo pasireiškusi. Iš šių tiriamųjų 19 107 tiriamieji, kurie vartojo Dengvaxia (5 193 tiriamieji CYD14 tyrime ir 13 914 CYD15 tyrime) ir 9 538 tiriamieji, kurie vartojo placebo (2 598 tiriamieji CYD14 tyrime ir 6 940 tiriamųjų CYD15 tyrime) buvo 6-16 metų amžiaus.

CYD14 ir CYD15 tyrimų pradžioje *Dengue* serologinis paplitimas bendrojoje populiacijoje tyrimo centruose buvo 52,8-81,1 % CYD14 (Azija-Ramiojo vandenyno regionas) ir 55,7-92,7 % CYD15 (Lotynų Amerika).

Veiksmingumas buvo įvertintas 25 mėnesių trukmės aktyviosios fazės metu, siekiant stebėjimo metu maksimaliai nustatyti visus simptomines virusologiniu tyrimu patvirtintos Denge (VPD) karštligės atvejus, neatsižvelgiant į jų sunkumą. Aktyvus simptomines Denge karštligės atvejų nustatymas prasidėjo pirmosios injekcijos dieną ir tęsėsi 13 mėnesių po trečios injekcijos.

Pagrindinės vertinamosios baigties simptomines VPD atvejų dažnis 12 mėnesių laikotarpiu nuo 28 dienos po trečiosios injekcijos buvo lyginamas vakcinos ir kontrolinėje grupėje.

Vakcinos veiksmingumo žvalgomoji analizė pagal *Dengue* serologinę būklę, įvertintą nuosėdų mažinimo neutralizacijos testu (PRNT50) tyrimo pradžioje (prieš pirmąją injekciją), buvo atlikta imunogeniškumo pogrupiuose po 2 000 tiriamųjų CYD14 tyrime ir CYD15 tyrime bei 300 tiriamųjų CYD23 tyrime. Iš šio pogrupio 2 580 tiriamųjų, kurių amžius buvo nuo 6 iki 16 metų, (maždaug 80 %), kurių serologinių *Dengue* viruso tyrimų rezultatai buvo teigiami tyrimo pradžioje, 1 729 tiriamieji buvo vakcinuoti (656 tiriamieji CYD14 tyrime ir 1073 CYD15 tyrime) ir 851 tiriamasis gavo placebo (339 CYD14 tyrime ir 512 CYD15 tyrime) (taip pat žr. poskyrį „Imunogeniškumas“).

Klinikinio veiksmingumo duomenys 6-16 metų tiriamiesiems, bet kokios serologinės būklės tyrimo pradžioje, endeminiuose regionuose

CYD14, CYD15 ir CYD23 tyrimų vakcinos veiksmingumo (VV) rezultatai pagal pagrindinę vertinamąją baigtį (simptomines VPD atvejai 25 mėnesių laikotarpiu po pirmosios dozės injekcijos 6-16 metų tiriamiesiems (bet kokios serologinės būklės tyrimo pradžioje) pateikti **2 lentelėje**.

2 lentelė. VV apsaugant nuo bet kurio iš 4 serotipų sukeltos simptominės VPD karštligės atvejų 25 mėnesių laikotarpiu po trečiosios dozės injekcijos 6-16 metų tiriamiesiems (bet kokios serologinės būklės tyrimo pradžioje).

	CYD14		CYD15		CYD23		Apjungti CYD14+CYD 15		Apjungti * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vakcin os grupė	Kontro linė grupė	Vakcino s grupė	Kontrol inė grupė	Vakcin os grupė	Kontr olinė grupė	Vakcinos grupė	Kontr olinė grupė	Vakcinos grupė	Kontrol inė grupė
Atvejai / pacient ų metai	166/10 352	220/50 39	227/268 83	385/13 204	62/433 6	46/21 84	393/3723 5	605/1 8243	455/41571	651/20 427
VV % (95 %P I)	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: tiriamųjų skaičius tyrime

Atvejai: tiriamųjų, kuriems pasireiškė bent vienas simptominės virusologiskai patvirtintos Denge karštligės epizodas vertinamuoju laikotarpiu, skaičius.

Pacientų metai: laiko, per kurį pasireiškia rizika, suma (metais) tyrimo laikotarpiu.

PI: pasikliautinis intervalas.

*Apjungtus CYD14, 15 ir 23 rezultatus reikia vertinti atsargiai, kadangi CYD14/15 ir CYD23 tyrimų metu skyrėsi Denge karštligės patvirtinamieji testai ir ūminės febrilinės ligos apibūdinimas.

6-16 metų tiriamiesiems Dengvaxia veiksmingumas apaugant nuo bet kurio iš 4 serotipų sukeltos simptominės virusologiniu tyrimu patvirtintos Denge karštligės (VPD) atvejų buvo įrodytas visų trijų tyrimų (CYD14, CYD15 ir CYD23) metu (žr. **2 lentelę**).

Klinikinio veiksmingumo duomenys 6-16 metų tiriamiesiems, Dengue serologiškai teigiamiems tyrimo pradžioje, endeminiuose regionuose

Vakcinos veiksmingumas (VV) apsaugant nuo VPD 6-16 metų tiriamuosius

CYD14, CYD15 ir CYD23 tyrimų imunogeniškumo pogrupių vakcinos veiksmingumo (VV) rezultatai pagal simptominės VPD atvejų, pasireiškusių 25 mėnesių laikotarpiu po pirmosios dozės injekcijos 6–16 metų tiriamiesiems, Dengue serologiškai teigiamiems tyrimo pradžioje, žvalgomąją analizę pateikti **3 lentelėje**.

3 lentelė. VV apsaugant nuo bet kurio iš 4 serotipų sukeltos simptominės VPD karštligės atveju 25 mėnesių laikotarpiu po trečiosios dozės injekcijos 6-16 metų tiriamiesiems (*Dengue* serologiškai teigiamiems tyrimo pradžioje).

	CYD14		CYD15		CYD23		Apjungti CYD14+CYD 15		Apjungti * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vakcin os grupė	Kontro linė grupė	Vakcino s grupė	Kontrol inė grupė	Vakcin os grupė	Kontr olinė grupė	Vakcinos grupė	Kontr olinė grupė	Vakcinos grupė	Kontrol inė grupė
Atvejai / pacient ų metai	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/16 65	22/3684	53/177 9
VV % (95 %P I)	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: tiriamųjų skaičius tyrime

Atvejai: tiriamųjų, kuriems pasireiškė bent vienas simptominės virusologiškai patvirtintos Denge karštligės epizodas vertinamuoju laikotarpiu, skaičius.

Pacientų metai: laiko, per kurį pasireiškia rizika, suma (metais) tyrimo laikotarpiu.

PI: pasikliautinis intervalas.

NC: neapskaičiuota (atvejų nebuvimas vakcinos ir kontrolinėje grupėje neleidžia apskaičiuoti nei VV nei PI).

*Apjungtus CYD14, 15 ir 23 rezultatus reikia vertinti atsargiai, kadangi CYD14/15 ir CYD23 tyrimų metu skyrėsi Denge karštligės patvirtinamieji testai ir ūminės febrilinės ligos apibūdinimas.

Bendrąjį vakcinos veiksmingumą (VV) lėmė keturi serotipai. Duomenys yra riboti, kadangi informacija apie pradinę imuninę būklę buvo renkama ribotai tiriamųjų daliai. Nustatyta tendencija, kad VV nuo simptominės VPD, sukeltos 1 serotipo [76,8 (46,1; 90,0)] ir 2 serotipo [55,5 (-15,5; 82,8)], buvo mažesnis, palyginti su 3 serotipo [89,6 (63,7; 97,0)] ir 4 serotipo [96,5 (73,4; 99,5)] sukeltos ligos atvejais 25 mėnesių laikotarpiu po pirmosios dozės injekcijos 6-16 metų tiriamiesiems, kurie tyrimo pradžioje buvo serologiškai teigiami (CYD14, CYD15 ir CYD23 tyrimų imunogeniškumo pogrupiai). Nustatyta šiek tiek mažesnio veiksmingumo tendencija 6-8 metų vaikams, palyginti su 9-16 metų vaikais.

VV apsaugant nuo hospitalizavimo ir sunkios VPD 6-16 metų tiriamuosius

Buvo pranešta apie du kliniškai sunkius VPD atvejus CYD14 tyrime ir vieną atvejį CYD15 tyrime 25 mėnesių laikotarpiu po pirmosios injekcijos 6-16 metų amžiaus tyrimo pradžioje *Dengue* serologiškai teigiamų (imunogeniškumo pogrupis) tiriamųjų kontrolinėje grupėje, vakcinos grupėje jų nebuvo nustatyta. Buvo pranešta apie aštuonis hospitalizavimo dėl VPD atvejus kontrolinėje grupėje ir vieną vakcinos grupėje CYD14 tyrimo metu bei du hospitalizavimo dėl VPD atvejus kontrolinėje grupėje CYD15 tyrimo metu, kai tuo tarpu vakcinos grupėje jų nepasitaikė. Šie duomenys yra negalutiniai dėl mažo atvejų skaičiaus imunogeniškumo pogrupyje.

Veiksmingumas buvo vertintas vidutinio arba didelio endemiškumo regionuose. Apsaugos lygis negali būti ekstrapoliuojamas kitokioms epidemiologinėms situacijoms.

Klinikinio veiksmingumo duomenys 17-45 metų tiriamiesiems endeminiuose regionuose

Klinikinių veiksmingumo tyrimų su 17-45 metų tiriamaisiais endeminiuose regionuose neatlikta. Vakcinos klinikinis veiksmingumas paremtas panaudojant imunogeniškumo duomenis (žr. toliau esantį skyrių „Imunogeniškumo duomenys 18-45 metų tiriamiesiems endeminiuose regionuose“).

Ilgalaikė apsauga

Riboti duomenys rodo tendenciją, kad veiksmingumas bėgant laikui mažėja. 2 metų stebėjimo laikotarpiu (5-ieji ir 6-ieji metai) po pradinės dozės injekcijos vakcinos veiksmingumas nuo simptominės VPD (imunogeniškumo pogrupis, apjungti CYD14+CYD15 duomenys) buvo 14,6 % (95% PI: -74,7; 58,3) 6-16 metų tiriamiesiems, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusį Denge infekcija. Veiksmingumo išlikimas gali skirtis priklausomai nuo epidemiologinės situacijos.

Imunogeniškumas

Imunogeniškumo ir apsaugos koreliacijos nenustatyta. Klinikinio vystymo metu duomenys apie imunogeniškumą buvo surinkti iš maždaug 7 262 tiriamųjų (nuo 9 mėnesių iki 60 metų amžiaus), kuriems buvo atlikta bent viena vakcinos injekcija.

Iš šių tiriamųjų, iš viso 3 498 asmenims (6-45 metų), kurie buvo iš endeminių regionų ir Denge atžvilgiu imuniniai, buvo atlikta bent viena Dengvaxia injekcija. Dauguma tiriamųjų buvo 6-17 metų (n= 2 836).

Klinikinio vystymo metu kiekvieno serotipo neutralizuojamųjų antikūnų titrai buvo matuojami naudojant nuosėdų sumažėjimo neutralizavimo testą (angl. *plaque reduction neutralization test*, PRNT) ir pateikiami kaip geometrinio vidurkio titrai (angl. *geometric mean titers*, GMT).

Toliau esančiose lentelėse *Dengue* serologinė būklė tyrimo pradžioje (prieš pirmąją injekciją) buvo apibūdinta taip:

- *Dengue* serologiškai teigiama, jei PRNT 50 titras ≥ 10 [1/dil] (mažiausia slenkstinė riba, angl. *the lower limit of quantification* (LLOQ)) mažiausiai vienam serotipui.
- *Dengue* serologiškai neigiama, jei PRNT 50 titras < apatinė kiekybinio nustatymo riba bet kuriam iš 4 serotipų.

Imunogeniškumo duomenys 6-8 metų tiriamiesiems endeminiuose regionuose

GMT tyrimo pradžioje ir praėjus 28 dienoms po 3 dozės 6-8 metų tiriamiesiems CYD14 tyrimo metu pateikti **4 lentelėje**.

4 lentelė. Imunogeniškumas CYD14 tyrimo metu 6-8 metų serologiškai teigiamiems tiriamiesiems iš endeminių regionų

Tyrimas	N	1 serotipas		2 serotipas		3 serotipas		4 serotipas	
		GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijas (95%PI)	GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijas (95%PI)	GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijas (95%PI)	GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijas (95%PI)
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: skaičius tiriamųjų, kuriems nustatytas antikūnų titras aktualiame tyrimo laikotarpyje
Dengue serologiškai teigiami tiriamieji yra tiriamieji, kurių titras yra didesnis ar lygus LLOQ bent vienam iš *Dengue* serotipų tyrimo pradžioje
 PI: pasikliautinis intervalas

CYD14: Indonezija, Malaizija, Filipinai, Tailandas, Vietnamas.

Imunogeniško duomenys 9-17 metų tiriamiesiems endeminiuose regionuose

GMT tyrimo pradžioje ir praėjus 28 dienoms po 3 dozės 9-16 metų tiriamiesiems CYD14 ir CYD15 tyrimų metu pateikti **5 lentelėje**.

5 lentelė. Imunogeniškas CYD14 ir CYD15 tyrimų metu 9-16 metų serologiškai teigiamiems tiriamiesiems iš endeminių regionų

Tyrimas	N	1 serotipas		2 serotipas		3 serotipas		4 serotipas	
		GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijos (95%PI)	GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijos (95%PI)	GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijos (95%PI)	GMT prieš 1 injekciją (95%PI)	GMT po 3 injekcijos (95%PI)
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: skaičius tiriamųjų, kuriems nustatytas antikūnų titras aktualiame tyrimo laikotarpyje
Dengue serologiškai teigiami tiriamieji yra tiriamieji, kurių titras yra didesnis ar lygus LLOQ bent vienam iš *Dengue* serotipų tyrimo pradžioje

PI: pasikliautinis intervalas

CYD14: Indonezija, Malaizija, Filipinai, Tailandas, Vietnamas.

CYD15: Brazilija, Kolumbija, Hondūras, Meksika, Puerto Rikas.

Imunogeniško duomenys 18-45 metų tiriamiesiems endeminiuose regionuose

Galutinės vakcinos CYD *Dengue* imunogeniškas endeminiuose regionuose 18-45 metų amžiaus suaugusiems buvo įvertintas 3 tyrimuose, atliktuose Azijos ir Ramiojo vandenyno šalyse (CYD22 Vietname, CYD28 Singapūre ir CYD47 Indijoje).

GMT tyrimo pradžioje ir praėjus 28 dienoms po 3 dozės 18-45 metų tiriamiesiems pateikti **6 lentelėje**.

6 lentelė. Imunogeniškumas 18–45 metų serologiškai teigiamiems tiriamiesiems iš endeminių regionų

Tyrimas	N	1 serotipas		2 serotipas		3 serotipas		4 serotipas	
		GMT prieš 1 injekciją (95 %PI)	GMT po 3 injekcijos (95 %PI)	GMT prieš 1 injekciją (95 %PI)	GMT po 3 injekcijos (95 %PI)	GMT prieš 1 injekciją (95 %PI)	GMT po 3 injekcijos (95 %PI)	GMT prieš 1 injekciją (95 %PI)	GMT po 3 injekcijos (95 %PI)
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: skaičius tiriamųjų, kuriems nustatytas antikūnų titras aktualiaame tyrimo laikotarpyje
Dengue serologiškai teigiami tiriamieji yra tiriamieji, kurių titras yra didesnis ar lygus LLOQ bent vienam iš *Dengue* serotipų tyrimo pradžioje

PI: pasikliautinis intervalas

CYD28: mažo endemiškumo šalis

CYD22: Vietnamas; CYD28: Singapūras; CYD47: Indija;

Veiksmingumo apjungimas (angl. *bridging*) yra paremtas aukščiau pateiktais duomenimis ir bendraisiais rezultatais. Tyrimų su 18-45 metų suaugusiais iš endeminių regionų metu gauti imunogeniškumo duomenys rodo, kad GMT kiekvienam serotipui po 3 injekcijos suaugusiesiems yra paprastai didesni, palyginti su vaikų ir paauglių rodmenimis tyrimuose CYD14 ir CYD15. Todėl tikėtina apsauga suaugusiesiems endeminiuose regionuose, nors realus veiksmingumo dydis, palyginti su vaikais ir paaugliais, nėra žinomas.

Duomenys apie ilgalaikį antikūnų buvimą

Tyrimų CYD14 ir CYD15 metu 6 metų ir vyresniems tiriamiesiems GMT po dozės išliko nuo 3 iki 5 metų. Praėjus 5 metams po trečiosios injekcijos, GMT išliko didesni nei GMT prieš vakcinaciją nepaisant GMT sumažėjimo visiems 4 serotipams, palyginti su GMT po 3-osios dozės. GMT lygiai priklausė nuo amžiaus ir *Dengue* serologinės būklės tyrimo pradžioje.

Kartotinių dozių poveikis po 3 dozių schemas buvo vertintas endeminiuose regionuose gyvenantiems 9-50 metų tiriamiesiems (tyrimai CYD63, CYD64, CYD65). Po kartotinės dozės neutralizuojamųjų Ak titras nepadidėjo arba padidėjo nedaug. Kartotinės dozės poveikis skyrėsi priklausomai nuo serotipų ir tyrimų. Kartotinės *Dengvaxia* dozės poveikio nebuvimo ar ribotumo priežastis išlieka neaiški (mechanizmo ir klinikinės įtakos požiūriu).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Dengvaxia farmakokinetikos tyrimų neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo, įskaitant lokalaus toleravimo įvertinimą, ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi programos ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Neurovirulentiškumo tyrimas parodė, kad CYD vakcina nuo *Denge* karštligės nėra neurotoksiška.

6 FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Būtinosis aminorūgštys, įskaitant fenilalaniną

Nebūtinosis aminorūgštys

Arginino hidrochloridas

Sacharozė

Trehalozė dihidratas

Sorbitolis (E420)

Trometamolis

Urėja

Vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas pH koreguoti

Tirpiklis

Natrio chloridas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Dengvaxia negalima maišyti su jokia kita vakcina ar vaistiniu preparatu.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Po paruošimo panaudojant kartu tiekiamą tirpiklį Dengvaxia reikia laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C) ir suvartoti per 6 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto Dengvaxia laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

- Milteliai (5 dozės) flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo) ir nuplėšiamu dangteliu (aliuminio, polipropileno) + 2,5 ml tirpiklio flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo) ir nuplėšiamu dangteliu (aliuminio, polipropileno).

Pakuotėje yra 5 vienetai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Būtina vengti kontakto su dezinfektantais, nes jie gali inaktyvinti vakcinos virusus.

Dengvaxia prieš vartojimą būtina paruošti.

Dengvaxia paruošiamas visą tirpiklio (0,9% natrio chlorido tirpalo) kiekį, esantį 5 dozių flakone su tamsiai pilku nuplėšiamu dangteliu, perkeliant į 5 dozių šaltyje išdžiovintų miltelių flakoną su vidutinio intensyvumo rudu nuplėšiamu dangteliu, tam panaudojant sterilų švirkštą ir sterilią adatą.

1. Naudokite sterilų švirkštą ir sterilią adatą tirpikliui perkelti.
2. Perkelkite visą tirpiklio flakono (su tamsiai pilku nuplėšiamu dangteliu) turinį į flakoną, kuriame yra miltelių (su vidutinio intensyvumo rudu nuplėšiamu dangteliu).
3. Švelniai pasukiokite, kol milteliai visiškai ištirps.

Prieš vartojimą suspensiją reikia apžiūrėti. Paruošta Dengvaxia yra skaidrus, bespalvis skystis, kuriame gali būti baltų ar beveik skaidrių dalelių (endogeninės kilmės).

Po visiško ištirpinimo 0,5 ml paruoštos suspensijos dozė yra įtraukiama į tą patį švirkštą. Kiekvienai iš 5 dozių įtraukti reikia naudoti naują sterilų švirkštą ir naują sterilią adatą. Rekomenduojamas adatos dydis yra 23G ar 25G.

Prieš kiekvieną injekciją paruoštą suspensiją reikia dar kartą švelniai pasukti.

Po paruošimo panaudojant kartu tiekiamą tirpiklį Dengvaxia reikia suvartoti per 6 valandas.

Dalinai panaudotus flakonus reikia laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje (šaldytuve) ir apsaugotus nuo šviesos.

Bet kokius vakcinos dozių likučius reikia sunaikinti imunizacijos sesijos pabaigoje arba per 6 valandas po paruošimo (priklausomai nuo to, kas įvyksta anksčiau).

Dalinai panaudotą daugiadozį flakoną reikia nedelsiant išmesti, jei:

- Įtraukiant dozę buvo nevisiškai užtikrintas sterilumas.
- Paruošimui ar kiekvienos ankstesnės dozės įtraukimui nebuvo naudojamas naujas sterilus švirkštas ir nauja sterili adata.
- Yra bet koks įtarimas, kad dalinai panaudotas flakonas buvo užterštas.
- Yra matomų užteršimo požymių, tokių kaip išvaizdos pokytis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7 REGISTRUOTOJAS

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prancūzija

8 REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1338/005

9 REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. gruodžio 12 d.

Paskutinio perregistravimo data 2023 m. rugpjūčio 11 d.

10 TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ
SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųj) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

- **Oficialus serijų išleidimas**

Pagal direktyvos 2001/83/EB 114 straipsnio reikalavimus oficialiai serijas išleis valstybinė arba tam skirta laboratorija.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SAŁYOGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŐTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas, prieš pateikdamas Dengvaxia į kiekvienos valstybės narės rinką, turi su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje bus parduodama Dengvaxia, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie, kaip tikimasi, skirs pacientams Dengvaxia, turės prieigą prie šio mokomojo paketo arba jiems bus pateiktas šis mokomasis paketas:

- Gydytojo mokomoji medžiaga

Gydytojo mokomojoje medžiagoje turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Vadovas sveikatos priežiūros specialistams

Vadove sveikatos priežiūros specialistams turi būti šie pagrindiniai elementai:

- asmenims, kurie anksčiau nebuvo infekuoti *Dengue* virusu, po vakcinacijos yra padidėjusi sunkios Denge karštligės bei Denge karštligės, dėl kurios reikėjo hospitalizacijos, pasireiškimo rizika;
- sveikatos priežiūros specialistai prieš vakcinaciją privalo dokumentuoti ankstesnę *Dengue* infekciją, kuri turi būti įvertinta laboratorijoje patvirtinant Denge karštligės anamnezę arba atliekant serologinį tyrimą;
- sveikatos priežiūros specialistai turi žinoti, kad jų naudojamas tyrimo metodas turi būti tinkamas įvertinti specifiškumą ir kryžminį reaktyvumą, remiantis vietine ligos epidemiologija;
- sveikatos priežiūros specialistai turi žinoti Denge karštligės ankstyvuosius išpėjamuosius požymius.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**Milteliai (1 dozė) flakone + 0,5 ml tirpiklio užpildytame švirkšte su 2 atskiromis adatomis.
Milteliai (1 dozė) flakone + 0,5 ml tirpiklio užpildytame švirkšte
Pakuotėje yra 1 arba 10 vienetų.**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dengvaxia milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai užpildytame švirkšte
keturvalentė vakcina nuo Denge karštligės (gyva, susilpninta)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Po paruošimo vienoje dozėje (0,5 ml) yra 4,5-6,0 log₁₀ kiekvieno serotipo (1, 2, 3 ir 4) chimerinių
geltonosios karštligės *Dengue* virusų (gyvų, susilpnintų) CCID₅₀.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:

Milteliai: būtinosios aminorūgštys, įskaitant fenilalaniną, nebūtinosios aminorūgštys, arginino
hidrochloridas, sacharozė, trehalozė dihidratas, sorbitolis, trometamolis, urėja, vandenilio chlorido
rūgštis, natrio hidroksidas.

Tirpiklis: natrio chloridas (0,4 %), injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai (1 dozė) flakone + 0,5 ml tirpiklio užpildytame švirkšte su 2 atskiromis adatomis.
Milteliai (1 dozė) flakone + 0,5 ml tirpiklio užpildytame švirkšte

Pakuotėje yra 1 arba 10 vienetų.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Po paruošimo leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir paruošimo instrukcijas.

Dengvaxia paruoškite naudodami kartu tiekiamą tirpiklį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti. Saugoti nuo šviesos.
Po paruošimo suvartoti nedelsiant.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Dengvaxia - Milteliai (1 dozė) flakone****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Dengvaxia injekciniai milteliai
keturvalentė vakcina nuo Denge karštligės (gyva, susilpninta)
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 dozė
1D

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Dengvaxia - Tirpiklis užpildytame švirkšte (0,5 ml)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tirpiklis Dengvaxia ruošti
NaCl (0,4 %)

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 dozė – 0,5 ml
1D

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
Dengvaxia - Milteliai (5 dozės) flakone + 2,5 ml tirpiklio flakone.
Pakuotėje yra 5 vienetai

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dengvaxia milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai daugiadozėse talpyklėse keturvalentė vakcina nuo Denge karštligės (gyva, susilpninta)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Po paruošimo vienoje dozėje (0,5 ml) yra 4,5 - 6,0 log₁₀ kiekvieno serotipo (1, 2, 3 ir 4) chimerinių geltonosios karštligės *Dengue* virusų (gyvų, susilpnintų) CCID₅₀.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:

Milteliai: būtinosios aminorūgštys, įskaitant fenilalaniną, nebūtinosios aminorūgštys, arginino hidrochloridas, sacharozė, trehalozė dihidratas, sorbitolis, trometamolis, urėja, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.

Tirpiklis: natrio chloridas (0,9%), injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai (5 dozės) flakone + 2,5 ml tirpiklio flakone
Pakuotėje yra 5 vienetai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Po paruošimo leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir paruošimo instrukcijas.
Dengvaxia paruoškite naudodami kartu tiekiamą tirpiklį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti. Saugoti nuo šviesos.

Po paruošimo, jei laikoma 2 °C – 8 °C, suvartoti per 6 valandas.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1338/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Dengvaxia - Milteliai (5 dozės) flakone

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Dengvaxia injekciniai milteliai
keturvalentė vakcina nuo Denge karštligės (gyva, susilpninta)
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 dozės
5D

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
Dengvaxia - Tirpiklis flakone (2,5 ml)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tirpiklis Dengvaxia ruošti
NaCl (0,9%)

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 dozės – 2,5 ml
5D

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Dengvaxia milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai užpildytame švirkšte keturvalentė vakcina nuo Denge karštligės (gyva, susilpninta)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš Jūsų ar Jūsų vaiko vakcinaciją, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Ši vakcina skirta tik Jums ar Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima.
- Jeigu Jums ar Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dengvaxia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Dengvaxia
3. Kaip vartoti Dengvaxia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dengvaxia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dengvaxia ir kam jis vartojamas

Dengvaxia yra vakcina. Ji vartojama siekiant padėti Jus ar Jūsų vaiką apsaugoti nuo Denge karštligės, kurią sukelia 1, 2, 3 ir 4 serotipų *Dengue* virusas. Vakcinoje yra šių 4 rūšių virusų, kurie buvo susilpninti, kad negalėtų sukelti ligos.

Dengvaxia skiriama suaugusiesiems, jauniems žmonėms ir vaikams (6-45 metų), kuriems jau buvo pasireiškusi tyrimu patvirtinta *Dengue* viruso sukelta infekcija (taip pat žr. 2 ir 3 skyrius).

Dengvaxia būtina vartoti vadovaujantis oficialiomis rekomendacijomis.

Kaip vakcina veikia

Dengvaxia stimuliuoja natūralią organizmo apsaugą (imuninę sistemą), kad susidarytų antikūnų, kurie padės apsisaugoti nuo Denge karštligę sukeliančių virusų, jei jie pateks į organizmą ateityje.

Kas yra Denge ir Denge karštligė?

Denge yra virusinė infekcinė liga, kuri perduodama įkandus infekuotam *Aedes* uodui. Virusas nuo vieno infekuoto asmens per uodo įkandimą gali būti perduotas kitiems žmonėms maždaug 4-5 dienas (ne daugiau kaip 12 dienų) po pirmųjų simptomų atsiradimo. Denge tiesiogiai žmogaus žmogui nėra perduodama.

Denge karštligė sukelia tokius simptomus kaip karščiavimas, galvos skausmas, skausmas už akių, raumenų ir sąnarių skausmas, šleikštulys (pykinimas), vėmimas, liaukų patinimas ar odos išbėrimas. Simptomai paprastai tęsiasi 2-7 dienas. Jūs galite sirgti Denge karštlige nepasireiškiant simptomams (vadinamoji besimptomė liga).

Kartais Denge karštligė gali būti tokia sunki, kad ją reikia gydyti ligoninėje, o retais atvejais pacientas gali mirti. Sunki Denge karštligė gali pasireikšti didele kūno temperatūra ir bet kuriuo iš šių simptomų: stiprus pilvo skausmas, nuolatinis šleikštulys (vėmimas), dažnas kvėpavimas, stiprus kraujavimas, kraujavimas iš skrandžio, kraujavimas iš dantėnų, nuovargio pojūtis, neramumo pojūtis, koma, priepuoliai (traukuliai) ir organų nepakankamumas.

2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Dengvaxia

Kad būtų užtikrinta, jog Dengvaxia tinka Jums ar Jūsų vaikui, svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jei Jums ar Jūsų vaikui yra bet kuri toliau paminėta būklė. Jei ko nors nesuprantate, paprašykite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo, kad paaiškintų.

Dengvaxia Jums ar Jūsų vaikui vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai pagalbinei Dengvaxia medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu po ankstesnio Dengvaxia vartojimo buvo pasireiškusi alerginė reakcija. Galimi alerginės reakcijos požymiai yra išbėrimas su niežėjimu, dusulys ir veido bei liežuvio patinimas;
- jeigu imuninė sistema (natūrali organizmo apsauga) yra nusilpusi. Tai gali sukelti genetinis defektas arba ŽIV infekcija;
- jeigu vartojate vaistų, kurie veikia imuninę sistemą (pvz., didelių kortikosteroidų dozių ar chemoterapijos vaistų). Gydytojas neskirs Dengvaxia, kol po gydymo nutraukimo nepraeis 4 savaitės;
- jeigu esate nėščia arba maitinate krūtimi.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vakcinuojant asmenis, kuriems niekada nebuvo pasireiškusi *Dengue* viruso infekcija, gali padidėti sunkesnės Denge karštligės pasireiškimo rizika. Dėl to, jei vėliau įkąs *Dengue* virusu infekuotas uodas, gali reikėti gydymo ligoninėje.

Prieš pradėdant Dengvaxia vartojimą, Jūsų gydytojas, vaistininkas ar slaugytoja patikrins, ar Jūs ar Jūsų vaikas kada nors buvo užkrėstas *Dengue* virusu, ir pasakys, ar reikia atlikti tyrimą.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja prieš suleidžiant Dengvaxia, jeigu Jums ar Jūsų vaikui:

- jeigu yra lengvas ar sunkus karščiavimas arba ūminė liga. Dengvaxia nebus skiriama tol, kol Jūs ar Jūsų vaikas nepasveiksite;
- jeigu po vakcinacijos suleidimo yra buvę kokių nors sveikatos problemų. Jūsų gydytojas atidžiai įvertins vakcinacijos riziką ir naudą;
- jeigu injekcijos metu Jūs ar Jūsų vaikas kada nors buvote apalpę. Po injekcijos adata, o kartais ir prieš ją, galimas apalpimas ir kartais nukritimas (dažniausiai jauniems žmonėms);
- jeigu yra buvusi bet kokia alerginė reakcija į lateksą. Užpildyto švirkšto antgalio dangtelio sudėtyje yra natūralios gumos latekso, kuris gali sukelti alerginę reakciją.

Keliautojai

Vakcinacija nėra rekomenduojama, jei niekada negyvenote regione, kur Denge infekcija pasireiškia reguliariai, ir planuojate tik kartais keliauti į regioną, kur Denge infekcija pasireiškia reguliariai.

Svarbi informacija apie suteikiamą apsaugą

Dengvaxia, kaip ir bet kokia kita vakcina, gali apsaugoti ne visus vakcinuotus žmones. Net ir po vakcinacijos turite toliau saugotis nuo uodų įkandimų.

Po vakcinacijos turite pasitarti su gydytoju, jeigu Jūs ar Jūsų vaikas manote, kad Jums galėjo pasireikšti Denge infekcija, ir atsirado bet kuris iš šių simptomų: didelė kūno temperatūra, stiprus pilvo skausmas, nuolatinis vėmimas, dažnas kvėpavimas, kraujavimas iš dantenu, nuovargis, neramumas ir vėmimas krauju.

Papildomos apsauginės atsargumo priemonės

Turite imtis atsargumo priemonių, kad apsisaugotumėte nuo uodų įkandimų. Tai apima repelentų naudojimą, apsauginių drabužių nešiojimą ir tinklelių nuo uodų naudojimą.

Jaunesniems vaikams

Jaunesnių kaip 6 metų vaikų šia vakcina skiepyti negalima, nes Dengvaxia saugumas ir veiksmingumas jiems nenustatyti.

Kiti vaistai ar vakcinos ir Dengvaxia

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vakcinų ar vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurią iš šių vaistų:

- vaistų, kurie veikia natūralią organizmo apsaugą (imuninę sistemą), pvz., dideles kortikosteroidų dozes ar chemoterapijos vaistų. Tokiu atveju gydytojas neskirs Dengvaxia, kol po gydymo nutraukimo nepraeis 4 savaitės, kadangi Dengvaxia poveikis gali nebūti tinkamas;
- vaistų, vadinamų imunoglobulinais, arba kraujo preparatų, kurių sudėtyje yra imunoglobulinų, pvz., kraujo arba plazmos. Tokiu atveju gydytojas neskirs Dengvaxia, kol po gydymo nutraukimo nepraeis 6 savaitės, o geriausia – 3 mėnesiai, kadangi Dengvaxia poveikis gali nebūti tinkamas.

Dengvaxia galima vartoti kartu su difterijos, stabligės ir kokliušo vakcina arba rekombinacine žmogaus papilomos viruso vakcina. Jeigu tuo pat metu skiriama daugiau kaip viena vakcina, jos turi būti suleistos į skirtingas injekcijos vietas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite Dengvaxia, jeigu Jūs ar Jūsų dukra pastojote arba žindote kūdikį. Jeigu Jūs ar Jūsų dukra:

- esate vaisingo amžiaus, mažiausiai vieną mėnesį po kiekvienos Dengvaxia injekcijos turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą apsaugai nuo nėštumo;
- manote, kad Jūs ar Jūsų dukra galite būti nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama Dengvaxia pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dengvaxia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Dengvaxia sudėtyje yra fenilalanino, natrio ir sorbitolio

Kiekvienoje Dengvaxia 0,5 ml dozėje yra 41 mikrogramas fenilalanino. Fenilalaninas gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti.

Dengvaxia 0,5 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekvienoje Dengvaxia 0,5 ml dozėje yra 9,38 miligramai sorbitolio.

3. Kaip vartoti Dengvaxia

Anksčiau pasireiškusi Denge infekcija turi būti patvirtinta tyrimu (arba dokumentuotu medicininiuose dokumentuose, arba atliktu prieš vakcinaciją).

Gydytojas arba slaugytojas Dengvaxia Jums suleis viršutinėje rankos dalyje po oda (atliks poodinę injekciją). Dengvaxia negalima suleisti į kraujagyslę.

Jums ar Jūsų vaikui bus suleistos 3 injekcijos po 0,5 ml – po vieną kas 6 mėnesius.

- Pirmoji injekcija bus atlikta pasirinktą ar suplanuotą datą.
- Antroji injekcija bus atlikta praėjus 6 mėnesiams po pirmosios injekcijos.
- Trečioji injekcija bus atlikta praėjus 6 mėnesiams po antrosios injekcijos.

Dengvaxia turi būti vartojamas vadovaujantis oficialiomis rekomendacijomis.

Medikams ir sveikatos priežiūros specialistams skirtos vakcinos ruošimo instrukcijos pateikiamos šio lapelio gale.

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas praleidote Dengvaxia injekciją

- Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas praleidote suplanuotą injekciją, gydytojas nuspręs, kada atlikti praleistą injekciją. Svarbu, kad Jūs ar Jūsų vaikas vykdytumėte gydytojo, vaistininko ar slaugytojo nurodymus dėl kartotinių injekcijų.
- Jeigu pamiršite ar negalėsite atvykti sutartu laiku, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Dengvaxia, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos

Jei Jūs ar Jūsų vaikui išvykus iš vietos, kur buvo atlikta injekcija, atsiras bet kuris iš paminėtų simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją:**

- kvėpavimo pasunkėjimas;
- liežuvio ar lūpų pamėlynavimas;
- išbėrimas;
- veido ar gerklės patinimas;
- mažas kraujospūdis, sukeliantis svaigulį ar alpulį;
- staigus ir stiprus ligos ar negalavimo pojūtis, kartu sumažėjant kraujospūdžiui ir pasireiškiant svaiguliui ar sąmonės praradimui ir dažnam širdies plakimui, susijusiam su kvėpavimo pasunkėjimu.

Tokie požymiai ar simptomai (anafilaksinės reakcijos) paprastai pasireiškia greitai po injekcijos, kol Jūs ar Jūsų vaikas dar būnate klinikoje ar gydytojo kabinete. Toks poveikis gali labai retai pasireikšti po bet kokios vakcinos pavartojimo (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų).

Kitokios sunkios reakcijos

Kai kuriems žmonėms, kuriems prieš vakcinaciją nebuvo pasireiškusi *Dengue* infekcija, gali būti didesnė rizika, kad jei vėliau įkaps *Dengue* virusu infekuotas uodas, pasireikš sunkesnė Denge karštligė, kurią gali reikėti gydyti ligoninėje. Toks rizikos padidėjimas dažniausiai pasireiškia trečiaisiais metais po pirmosios injekcijos.

Kitoks šalutinis poveikis

Toliau išvardytas šalutinis poveikis pasireiškė tyrimų metu vaikams, jauniems žmonėms ir suaugusiesiems. Dažniausiai šalutinis poveikis pasireiškė per 3 dienas po Dengvaxia injekcijos.

Labai dažnas: (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- galvos skausmas;
- raumenų skausmas (mialgija);
- bendrasis negalavimas (blogo savijauta);
- silpnumas (astenija);
- reakcijos injekcijos vietoje: skausmas ir paraudimas (eritema);
- karščiavimas.

Dažnas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- reakcijos injekcijos vietoje: mėlynė (hematoma), patinimas ir niežėjimas (pruritas).

Nedažnas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- nosies ar gerklės (viršutinių kvėpavimo takų) infekcija;
- nosies ar gerklės skausmas ar patinimas (nazofaringitas);
- svaigulio pojūtis;
- gerklės skausmas (burnos ir ryklės skausmas);

- kosulys;
- šleikštulys (pykinimas);
- vėmimas;
- išbėrimas (odos išbėrimas);
- kaklo skausmas;
- šaltkrėtis;
- odos sukietėjimas injekcijos vietoje (sukietėjimas injekcijos vietoje);
- kraujavimas injekcijos vietoje.

Labai retas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- alerginės reakcijos.

Papildomas šalutinis poveikis suaugusiesiems

Nedažnas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- liaukų patinimas (limfadenopatija);
- burnos džiūvimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- karštis injekcijos vietoje;
- nuovargis.

Papildomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams (nuo 6 iki 17 metų imtinai)

Retas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- sloga (rinorėja);
- išbėrimas su niežėjimu (dilgėlinė).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dengvaxia

Dengvaxia laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Dengvaxia vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Vakciną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po sumaišymo (paruošimo) panaudojant kartu tiekiamą tirpiklį, vaistą reikia suvartoti nedelsiant.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dengvaxia sudėtis

- Po paruošimo vienoje dozėje (0,5 ml) yra 4,5-6,0 log₁₀ kiekvieno serotipo (1, 2, 3 ir 4) chimerinių geltonosios karštligės *Dengue* virusų** (gyvų, susilpnintų) CCID₅₀*.

* CCID₅₀: 50 % ląstelių kultūros infekcinės dozės (angl. *Cell Culture Infectious Dose*).
** Pagaminta Vero ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu. Šiame vaiste yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO).

- Pagalbinės medžiagos yra būtinosios aminorūgštys, įskaitant fenilalaniną, nebūtinosios aminorūgštys, arginino hidrochloridas, sacharozė, trehalozė dihidratas, sorbitolis (E420), trometamolis, urėja, natrio chloridas, injekcinis vanduo ir vandenilio chlorido rūgštis bei natrio hidroksidas pH koreguoti.

Dengvaxia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dengvaxia yra milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai. Dengvaxia tiekama kaip milteliai vienos dozės flakone ir tirpiklis vienos dozės užpildytame švirkšte (0,5 ml) su 2 atskiromis adatomis arba be adatų. Miltelius ir tirpiklį prieš vartojimą reikia sumaišyti.

Dengvaxia teikiama pakuotėmis po 1 arba 10 vienetų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Milteliai yra balti, homogeniški, šaltyje išdžiovinti milteliai, kurie ties pagrindu gali būti susitraukę (gali būti žiedo formos gabalėlis).

Tirpiklis (0,4% natrio chlorido tirpalas) yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

Dengvaxia, paruoštas panaudojant kartu tiekiamą tirpiklį, yra skaidrus ir bespalvis skystis, kuriame gali būti baltų ar beveik skaidrių dalelių.

Registruotojas

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prancūzija

Gamintojas

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {mm/MMMM}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

- Kaip ir vartojant bet kokią injekcinę vakciną, turi būti užtikrintas tinkamas medicininis gydymas ir priežiūra tam atvejui, jei po Dengvaxia suleidimo pasireiškia anafilaksinė reakcija.
- Dengvaxia negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais tame pačiame švirkšte.
- Dengvaxia jokiais aplinkybėmis negalima suleisti į kraujagyslę.
- Imunizacija turi būti atliekama injekcijomis po oda, geriausia viršutinėje rankos dalyje deltinio raumens srityje.
- Po bet kokios vakcinacijos (ar net prieš ją) kaip psichogeninė reakcija į injekciją adata gali pasireikšti sinkopė (apalpimas). Turi būti parengtos priemonės, padedančios apsaugoti nuo kritimo sukeltamų sužalojimų bei kontroliuoti apalpimu pasireiškiančias reakcijas.

Paruošimas ir darbas su vienadoze pakuote

Dengvaxia prieš vartojimą reikia paruošti.

Dengvaxia paruošiamas visą tirpiklio (0,4% natrio chlorido tirpalo) kiekį, esantį užpildytame švirkšte, pažymėtame mėlyna etikete, perkeliant į šaltyje išdžiovintų miltelių flakoną su gelsvai žalios spalvos nuplėšiamu dangteliu.

1. Pritvirtinkite sterilią adatą ant užpildyto švirkšto tirpikliui perkelti. Adatą būtina tvirtai prijungti prie švirkšto pasukant ketvirtį apskritimo.
2. Įšvirkškite visą užpildyto švirkšto turinį į flakoną, kuriame yra miltelių.
3. Švelniai pasukiokite, kol milteliai visiškai ištirps.

Prieš vartojimą suspensiją reikia apžiūrėti. Paruoštas Dengvaxia yra skaidrus, bespalvis skystis, kuriame gali būti baltų ar beveik skaidrių dalelių (endogeninės kilmės).

Po visiško ištirpinimo 0,5 ml paruoštos suspensijos dozė yra įtraukiama į tą patį švirkštą. Norint atlikti injekciją ant švirkšto reikia užmauti naują sterilią adatą.

Būtina vengti kontakto su dezinfektantais, nes jie gali inaktyvinti vakcinos virusus.

Po paruošimo panaudojant kartu tiekiamą tirpiklį Dengvaxia reikia suvartoti nedelsiant.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Dengvaxia milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai daugiadozėse talpyklėse keturvalentė vakcina nuo Denge karštligės (gyva, susilpninta)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš Jūsų ar Jūsų vaiko vakcinaciją, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Ši vakcina skirta tik Jums ar Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima.
- Jeigu Jums ar Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dengvaxia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Dengvaxia
3. Kaip vartoti Dengvaxia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dengvaxia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dengvaxia ir kam jis vartojamas

Dengvaxia yra vakcina. Ji vartojama siekiant padėti Jus ar Jūsų vaiką apsaugoti nuo Denge karštligės, kurią sukelia 1, 2, 3 ir 4 serotipų *Dengue* virusas. Vakcinoje yra šių 4 rūšių virusų, kurie buvo susilpninti, kad negalėtų sukelti ligos.

Dengvaxia skiriama suaugusiesiems, jauniems žmonėms ir vaikams (6-45 metų), kuriems jau buvo pasireiškusi tyrimu patvirtinta *Dengue* viruso sukelta infekcija (taip pat žr. 2 ir 3 skyrius).

Dengvaxia būtina vartoti vadovaujantis oficialiomis rekomendacijomis.

Kaip vakcina veikia

Dengvaxia stimuliuoja natūralią organizmo apsaugą (imuninę sistemą), kad susidarytų antikūnų, kurie padės apsisaugoti nuo Denge karštligę sukeliančių virusų, jei jie pateks į organizmą ateityje.

Kas yra Denge ir Denge karštligė?

Denge yra virusinė infekcinė liga, kuri perduodama įkandus infekuotam *Aedes* uodui. Virusas nuo vieno infekuoto asmens per uodo įkandimą gali būti perduotas kitiems žmonėms maždaug 4-5 dienas (ne daugiau kaip 12 dienų) po pirmųjų simptomų atsiradimo. Denge tiesiogiai žmogaus žmogui nėra perduodama.

Denge karštligė sukelia tokius simptomus kaip karščiavimas, galvos skausmas, skausmas už akių, raumenų ir sąnarių skausmas, šleikštulys (pykinimas), vėmimas, liaukų patinimas ar odos išbėrimas. Simptomai paprastai tęsiasi 2-7 dienas. Jūs galite sirgti Denge karštlige nepasireiškiant simptomams (vadinamoji besimptomė liga).

Kartais Denge karštligė gali būti tokia sunki, kad ją reikia gydyti ligoninėje, o retais atvejais pacientas gali mirti. Sunki Denge karštligė gali pasireikšti didele kūno temperatūra ir bet kuriuo iš šių simptomų: stiprus pilvo skausmas, nuolatinis šleikštulys (vėmimas), dažnas kvėpavimas, stiprus kraujavimas, kraujavimas iš skrandžio, kraujavimas iš dantenų, nuovargio pojūtis, neramumo pojūtis, koma, priepuoliai (traukuliai) ir organų nepakankamumas.

2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Dengvaxia

Kad būtų užtikrinta, jog Dengvaxia tinka Jums ar Jūsų vaikui, svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jei Jums ar Jūsų vaikui yra bet kuri toliau paminėta būklė. Jei ko nors nesuprantate, paprašykite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo, kad paaiškintų.

Dengvaxia Jums ar Jūsų vaikui vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai pagalbinei Dengvaxia medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu po ankstesnio Dengvaxia vartojimo buvo pasireiškusi alerginė reakcija. Galimi alerginės reakcijos požymiai yra išbėrimas su niežėjimu, dusulys ir veido bei liežuvio patinimas;
- jeigu imuninė sistema (natūrali organizmo apsauga) yra nusilpusi. Tai gali sukelti genetinis defektas arba ŽIV infekcija;
- jeigu vartojate vaistų, kurie veikia imuninę sistemą (pvz., didelių kortikosteroidų dozių ar chemoterapijos vaistų). Gydytojas neskirs Dengvaxia, kol po gydymo nutraukimo nepraeis 4 savaitės;
- jeigu esate nėščia arba maitinate krūtimi.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vakcinuojant asmenis, kuriems niekada nebuvo pasireiškusi *Dengue* viruso infekcija, gali padidėti sunkesnės Denge karštligės pasireiškimo rizika. Dėl to, jei vėliau įkąs *Dengue* virusu infekuotas uodas, gali reikėti gydymo ligoninėje.

Prieš pradėdant Dengvaxia vartojimą, Jūsų gydytojas, vaistininkas ar slaugytoja patikrins, ar Jūs ar Jūsų vaikas kada nors buvo užkrėstas *Dengue* virusu, ir pasakys, ar reikia atlikti tyrimą.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja prieš sulėidžiant Dengvaxia, jeigu Jums ar Jūsų vaikui:

- jeigu yra lengvas ar sunkus karščiavimas arba ūminė liga. Dengvaxia nebus skiriama tol, kol Jūs ar Jūsų vaikas nepasveiksite;
- jeigu po vakcinacijos sulėidimo yra buvę kokių nors sveikatos problemų. Jūsų gydytojas atidžiai įvertins vakcinacijos riziką ir naudą;
- jeigu injekcijos metu Jūs ar Jūsų vaikas kada nors buvote apalpę. Po injekcijos adata, o kartais ir prieš ją, galimas apalpinimas ir kartais nukritimas (dažniausiai jauniems žmonėms).

Keliautojai

Vakcinacija nėra rekomenduojama, jei niekada negyvenote regione, kur Denge infekcija pasireiškia reguliariai, ir planuojate tik kartais keliauti į regioną, kur Denge infekcija pasireiškia reguliariai.

Svarbi informacija apie suteikiamą apsaugą

Dengvaxia, kaip ir bet kokia kita vakcina, gali apsaugoti ne visus vakcinuotus žmones. Net ir po vakcinacijos turite toliau saugotis nuo uodų įkandimų.

Po vakcinacijos turite pasitarti su gydytoju, jeigu Jūs ar Jūsų vaikas manote, kad Jums galėjo pasireikšti Denge infekcija, ir atsirado bet kuris iš šių simptomų: didelė kūno temperatūra, stiprus pilvo skausmas, nuolatinis vėmimas, dažnas kvėpavimas, kraujavimas iš dantenu, nuovargis, neramumas ir vėmimas krauju.

Papildomos apsauginės atsargumo priemonės

Turite imtis atsargumo priemonių, kad apsisaugotumėte nuo uodų įkandimų. Tai apima repelentų naudojimą, apsauginių drabužių nešiojimą ir tinklelių nuo uodų naudojimą.

Jaunesniems vaikams

Jaunesnių kaip 6 metų vaikų šia vakcina skiepyti negalima, nes Dengvaxia saugumas ir veiksmingumas jiems nenustatyti.

Kiti vaistai ar vakcinos ir Dengvaxia

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vakcinų ar vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurią iš šių vaistų:

- vaistų, kurie veikia natūralią organizmo apsaugą (imuninę sistemą), pvz., dideles kortikosteroidų dozes ar chemoterapijos vaistų. Tokiu atveju gydytojas neskirs Dengvaxia, kol po gydymo nutraukimo nepraeis 4 savaitės, kadangi Dengvaxia poveikis gali nebūti tinkamas;
- vaistų, vadinamų imunoglobulinais, arba kraujo preparatų, kurių sudėtyje yra imunoglobulinų, pvz., kraujo arba plazmos. Tokiu atveju gydytojas neskirs Dengvaxia, kol po gydymo nutraukimo nepraeis 6 savaitės, o geriausia – 3 mėnesiai, kadangi Dengvaxia poveikis gali nebūti tinkamas.

Dengvaxia galima vartoti kartu su difterijos, stabligės ir kokliušo vakcina arba rekombinacine žmogaus papilomos viruso vakcina. Jeigu tuo pat metu skiriama daugiau kaip viena vakcina, jos turi būti suleistos į skirtingas injekcijos vietas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite Dengvaxia, jeigu Jūs ar Jūsų dukra pastojote arba žindote kūdikį. Jeigu Jūs ar Jūsų dukra:

- esate vaisingo amžiaus, mažiausiai vieną mėnesį po kiekvienos Dengvaxia injekcijos turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą apsaugai nuo nėštumo;
- manote, kad Jūs ar Jūsų dukra galite būti nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama Dengvaxia pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dengvaxia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Dengvaxia sudėtyje yra fenilalanino, natrio ir sorbitolio

Kiekvienoje Dengvaxia 0,5 ml dozėje yra 8 mikrogramai fenilalanino. Fenilalaninas gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti.

Dengvaxia 0,5 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekvienoje Dengvaxia 0,5 ml dozėje yra 1,76 miligramai sorbitolio.

3. Kaip vartoti Dengvaxia

Anksčiau pasireiškusi Denge infekcija turi būti patvirtinta tyrimu (arba dokumentuotu medicininiuose dokumentuose, arba atliktu prieš vakcinaciją).

Gydytojas arba slaugytojas Dengvaxia Jums suleis viršutinėje rankos dalyje po oda (atliks poodinę injekciją). Dengvaxia negalima suleisti į kraujagyslę.

Jums ar Jūsų vaikui bus suleistos 3 injekcijos po 0,5 ml – po vieną kas 6 mėnesius.

- Pirmoji injekcija bus atlikta pasirinktą ar suplanuotą datą.
- Antroji injekcija bus atlikta praėjus 6 mėnesiams po pirmosios injekcijos.
- Trečioji injekcija bus atlikta praėjus 6 mėnesiams po antrosios injekcijos.

Dengvaxia turi būti vartojamas vadovaujantis oficialiomis rekomendacijomis.

Medikams ir sveikatos priežiūros specialistams skirtos vakcinos ruošimo instrukcijos pateikiamos šio lapelio gale.

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas praleidote Dengvaxia injekciją

- Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas praleidote suplanuotą injekciją, gydytojas nuspręs, kada atlikti praleistą injekciją. Svarbu, kad Jūs ar Jūsų vaikas vykdytumėte gydytojo, vaistininko ar slaugytojo nurodymus dėl kartotinių injekcijų.
- Jeigu pamiršite ar negalėsite atvykti sutartu laiku, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Dengvaxia, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos

Jei Jums ar Jūsų vaikui išvykus iš vietos, kur buvo atlikta injekcija, atsiras bet kuris iš paminėtų simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją:**

- kvėpavimo pasunkėjimas;
- liežuvio ar lūpų pamėlynavimas;
- išbėrimas;
- veido ar gerklės patinimas;
- mažas kraujospūdis, sukeliantis svaigulį ar alpulį;
- staigus ir stiprus ligos ar negalavimo pojūtis, kartu sumažėjant kraujospūdžiui ir pasireiškiant svaiguliui ar sąmonės praradimui ir dažnam širdies plakimui, susijusiam su kvėpavimo pasunkėjimu.

Tokie požymiai ar simptomai (anafilaksinės reakcijos) paprastai pasireiškia greitai po injekcijos, kol Jūs ar Jūsų vaikas dar būnate klinikoje ar gydytojo kabinete. Toks poveikis gali labai retai pasireikšti po bet kokios vakcinos pavartojimo (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų).

Kitokios sunkios reakcijos

Kai kuriems žmonėms, kuriems prieš vakcinaciją nebuvo pasireiškusi *Dengue* infekcija, gali būti didesnė rizika, kad jei vėliau įkaps *Dengue* virusu infekuotas uodas, pasireikš sunkesnė Denge karštligė, kurią gali reikėti gydyti ligoninėje. Toks rizikos padidėjimas dažniausiai pasireiškia trečiaisiais metais po pirmosios injekcijos.

Kitoks šalutinis poveikis

Toliau išvardytas šalutinis poveikis pasireiškė tyrimų metu vaikams, jauniems žmonėms ir suaugusiesiems. Dažniausiai šalutinis poveikis pasireiškė per 3 dienas po Dengvaxia injekcijos.

Labai dažnas: (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- galvos skausmas;
- raumenų skausmas (mialgija);
- bendrasis negalavimas (blogo savijauta);
- silpnumas (astenija);
- reakcijos injekcijos vietoje: skausmas ir paraudimas (eritema);
- karščiavimas.

Dažnas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- reakcijos injekcijos vietoje: mėlynė (hematoma), patinimas ir niežėjimas (pruritas).

Nedažnas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- nosies ar gerklės (viršutinių kvėpavimo takų) infekcija;
- nosies ar gerklės skausmas ar patinimas (nazofaringitas);
- svaigulio pojūtis;
- gerklės skausmas (burnos ir ryklės skausmas);

- kosulys;
- šleikštulys (pykinimas);
- vėmimas;
- išbėrimas (odos išbėrimas);
- kaklo skausmas;
- šaltkrėtis;
- odos sukietėjimas injekcijos vietoje (sukietėjimas injekcijos vietoje);
- kraujavimas injekcijos vietoje.

Labai retas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- alerginės reakcijos.

Papildomas šalutinis poveikis suaugusiems

Nedažnas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- liaukų patinimas (limfadenopatija);
- burnos džiūvimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- karštis injekcijos vietoje;
- nuovargis.

Papildomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams (nuo 6 iki 17 metų imtinai)

Retas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- sloga (rinorėja);
- išbėrimas su niežėjimu (dilgėlinė).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dengvaxia

Dengvaxia laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Dengvaxia vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Vakciną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po sumaišymo (paruošimo) panaudojant kartu tiekiamą tirpiklį, vaistą, jei jis laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje (t. y. šaldytuve) ir apsaugotas nuo šviesos, reikia suvartoti per 6 valandas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dengvaxia sudėtis

- Po paruošimo vienoje dozėje (0,5 ml) yra 4,5-6,0 log₁₀ kiekvieno serotipo (1, 2, 3 ir 4) chimerinių geltonosios karštligės *Dengue* virusų** (gyvų, susilpnintų) CCID₅₀*.
* CCID₅₀: 50% ląstelių kultūros infekcinės dozės (angl. *Cell Culture Infectious Dose*).
** Pagaminta Vero ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu. Šiame vaiste yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO).
- Pagalbinės medžiagos yra būtinosios aminorūgštys, įskaitant fenilalaniną, nebūtiniosios aminorūgštys, arginino hidrochloridas, sacharozė, trehalozė dihidratas, sorbitolis (E420), trometamolis, urėja, natrio chloridas, injekcinis vanduo ir vandenilio chlorido rūgštis bei natrio hidroksidas pH koreguoti.

Dengvaxia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dengvaxia yra milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai. Dengvaxia tiekama kaip milteliai 5 dozių flakone ir tirpiklis 5 dozių flakone (2,5 ml). Miltelius ir tirpiklį prieš vartojimą reikia sumaišyti.

Dengvaxia teikiamas pakuotėmis po 5 vienetus (vakcinos ir tirpiklio flakonai yra toje pačioje dėžutėje).

Milteliai yra balti, homogeniški, šaltyje išdžiovinti milteliai, kurie ties pagrindu gali būti susitraukę (gali būti žiedo formos gabalėlis).

Tirpiklis (0,9% natrio chlorido tirpalas) yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

Dengvaxia, paruoštas panaudojant kartu tiekiamą tirpiklį, yra skaidrus, bespalvis skystis, kuriame gali būti baltų ar beveik skaidrių dalelių.

Registruotojas

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prancūzija

Gamintojas

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
---	---

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {mm/MMMM}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

- Kaip ir vartojant bet kokią injekcinę vakciną, turi būti užtikrintas tinkamas medicininis gydymas ir priežiūra tam atvejui, jei po Dengvaxia suleidimo pasireiškia anafilaksinė reakcija.
- Dengvaxia negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais tame pačiame švirkšte.
- Dengvaxia jokiais aplinkybėmis negalima suleisti į kraujagyslę.
- Imunizacija turi būti atliekama injekcijomis po oda, geriausia viršutinėje rankos dalyje deltinio raumens srityje.
- Po bet kokios vakcinacijos (ar net prieš ją) kaip psichogeninė reakcija į injekciją adata gali pasireikšti sinkopė (apalpimas). Turi būti parengtos priemonės, padedančios apsaugoti nuo kritimo sukeltų sužalojimų bei kontroliuoti apalpimu pasireiškiančias reakcijas.

Paruošimas ir darbas su daugiadoze pakuote

Dengvaxia prieš vartojimą reikia paruošti.

Dengvaxia paruošiamas visą tirpiklio (0,9% natrio chlorido tirpalo) kiekį, esantį 5 dozių flakone su tamsiai pilku nuplėšiamu dangteliu, perkeltiant į 5 dozių šaltyje išdžiovintų miltelių flakoną su vidutinio intensyvumo rudu nuplėšiamu dangteliu, tam panaudojant sterilų švirkštą ir sterilią adatą.

1. Naudokite sterilų švirkštą ir sterilią adatą tirpikliui perkelti.
2. Įšvirkškite visą tirpiklio flakono (su tamsiai pilku nuplėšiamu dangteliu) turinį į flakoną, kuriame yra miltelių (su vidutinio intensyvumo rudu nuplėšiamu dangteliu).
3. Švelniai pasukiokite, kol milteliai visiškai ištirps.

Prieš vartojimą suspensiją reikia apžiūrėti. Paruoštas Dengvaxia yra skaidrus, bespalvis skystis, kuriame gali būti baltų ar beveik skaidrių dalelių (endogeninės kilmės).

Po visiško ištirpinimo 0,5 ml paruoštos suspensijos dozė yra įtraukiama į sterilų švirkštą. Kiekvienai iš 5 dozių įtraukti reikia naudoti naują sterilų švirkštą ir naują sterilią adatą. Rekomenduojamas adatos dydis yra 23G ar 25G.

Prieš kiekvieną injekciją paruoštą suspensiją reikia dar kartą švelniai pasukti.

Būtina vengti kontakto su dezinfektantais, nes jie gali inaktyvinti vakcinos virusus.

Po paruošimo panaudojant kartu tiekiamą tirpiklį Dengvaxia reikia suvartoti per 6 valandas.

Dalinai panaudotus flakonus reikia laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje (t. y. šaldytuve) ir apsaugotus nuo šviesos.

Bet kokius vakcinos dozių likučius reikia sunaikinti imunizacijos sesijos pabaigoje arba per 6 valandas po paruošimo (priklausomai nuo to, kas įvyksta anksčiau).

Dalinai panaudotą daugiadozį flakoną reikia nedelsiant išmesti, jei:

- Įtraukiant dozę buvo nevisiškai užtikrintas sterilumas.
- Paruošimui ar kiekvienos ankstesnės dozės įtraukimui nebuvo naudojamas naujas sterilus švirkštas ir nauja sterili adata.
- Yra bet koks įtarimas, kad dalinai panaudotas flakonas buvo užterštas.
- Yra matomų užteršimo požymių, tokių kaip išvaizdos pokytis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.