

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dengvaxia, pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai pilnšīrcē
denges drudža tetravalenta vakcīna (dzīva, novājināta)
Vaccinum febris dengue tetravalent (vivum, attenuatum)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienas devas (0,5 ml) sastāvs pēc sagatavošanas:

Himēriskis 1. serotipa dzeltenā drudža dengē vīruss (dzīvs, novājināts)* ..4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/devā**

Himēriskis 2. serotipa dzeltenā drudža dengē vīruss (dzīvs, novājināts)* ..4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/devā**

Himēriskis 3. serotipa dzeltenā drudža dengē vīruss (dzīvs, novājināts)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/devā**

Himēriskis 4. serotipa dzeltenā drudža dengē vīruss (dzīvs, novājināts)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/devā**

* Iegūts Vero šūnās, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju. Šī vakcīna satur ģenētiski modificētus organismus (GMO).

** CCID₅₀: deva, kas inficē 50% šūnu kultūras.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Viena deva (0,5 ml) satur 41 mikrogramu fenilalanīna un 9,38 miligramus sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai

Balts, viendabīgs, liofilizēts pulveris, kas var būt pielīpis flakona pamatnei (var būt gredzena formas masa).

Šķīdinātājs ir caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Dengvaxia ir paredzēta 1., 2., 3. un 4. serotipa dengē vīrusa izraisītā dengē drudža profilaksei 6-45 gadus veciem indivīdiem, kuriem testējot ir apstiprināta iepriekš bijusi dengē vīrusa infekcija (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Dengvaxia jālieto saskaņā ar oficiāliem ieteikumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

6-45 gadus veciem bērniem un pieaugušajiem

Vakcinācijas shēma ietver vienas sagatavotas devas (0,5 ml) 3 injekcijas ik pēc 6 mēnešiem.

Revakcinācijas deva

Papildieguvums, ko dod piemērota revakcinācijas devas vai devu ievadīšanas laika izvēle, nav noteikts. Pašlaik pieejamie dati ir norādīti 5.1. apakšpunktā.

Pediātriskā populācija līdz 6 gadu vecumam

Dengvaxia drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 6 gadiem, nav noteikta.

Dengvaxia nav atļauts lietot bērniem līdz 6 gadu vecumam (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Imunizāciju vēlams veikt subkutānas injekcijas veidā, vislabāk augšdelmā deltveida muskuļa apvidū.

Neinjicēt intravaskulāri.

Ieteikumus par Dengvaxia sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai arī pēc iepriekšējās Dengvaxia vai tādas pašas sastāvdaļas saturošas vakcīnas ievadīšanas.

Indivīdiem, kuriem ir iedzimts vai iegūts celulārs imūndeficīts, tai skaitā tiem, kuri 4 nedēļu laikā pirms vakcinācijas lietojuši imūnsupresīvus līdzekļus, piemēram, ķīmijterapiju vai lielas sistēmisko kortikosteroīdu devas (piemēram, 20 mg vai 2 mg/kg prednizona 2 nedēļas vai ilgāk).

Indivīdiem, kuriem ir simptomātiska HIV infekcija vai asimptomātiska HIV infekcija vienlaicīgi ar imūnsistēmas darbības traucējumu pazīmēm.

Grūtniecēm (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sievietēm krūts barošanas periodā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Gadījumos, kad pēc vakcīnas ievadīšanas rodas anafilaktiska reakcija, vienmēr jābūt viegli pieejamai piemērotas ārstēšanas un uzraudzības iespējai.

Latekss

Pilnšļirču vāciņi satur dabiskā kaučuka lateksa atvasinājumu, kas pret lateksu jutīgām personām var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Interkurenta slimība

Dengvaxia ievadīšana personām ar vidēji smagām vai smagām febrilām vai akūtām slimībām ir jāatliek.

Sinkope

Pēc vai pat pirms jebkuras vakcinācijas kā psihogēna reakcija uz injekciju ar adatu ir iespējama sinkope (ģībonis). Jābūt paredzētām procedūrām kritienu radītu traumu novēršanai un ar sinkopēm saistītu reakciju novēršanai.

Pārciestas denges vīrusa infekcijas skrīnings pirms vakcinācijas

Indivīdus, kuri iepriekš nav bijuši inficēti ar denges vīrusu, nedrīkst vakcinēt, jo klīnisko pētījumu ilgstošās novērošanas periodos vakcinētām, bet iepriekš neinficētām personām ir novērots palielināts hospitalizācijas denges drudža dēļ un klīniski smaga denges drudža risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja iepriekš bijusi denges vīrusa infekcija nav dokumentēta, tā pirms vakcinācijas jāapstiprina, veicot pārbaudi. Lai izvairītos no vakcinācijas viltus pozitīvu rezultātu gadījumā saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem drīkst izmantot vienīgi attiecībā uz specifiskumu un krustenisko reaktivitāti atbilstošas veikspējas testa metodes, ņemot vērā vietējo slimības epidemioloģisko situāciju.

Neendēmiskos apvidos vai mazas izplatības apstākļos vakcīna ir izmantojama tikai personām, kurām ir liela iespējamība nākotnē saskarties ar denges vīrusu.

Jo mazāka ir faktiski seropozitīvo personu daļa, jo lielāks ir risks, ka, izmantojot jebkuras denges vīrusa seroloģiskā statusa noteikšanas metodes, tiks iegūti pseidopozitīvi seroloģiskie rezultāti, tādēļ testēšana pirms vakcinācijas un vakcinācija ir izmantojama tikai personām ar lielu denges vīrusa infekcijas iespējamību anamnēzē, piemēram, personām, kuras agrāk ir dzīvojušas endēmiskajos apvidos vai tos atkārtoti apmeklējušas, lai līdz minimumam samazinātu pseidopozitīvu testēšanas rezultātu iegūšanas risku.

Īpašas populācijas

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu vismaz vienu mēnesi pēc katras devas saņemšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Ceļotāji

Nav klīnisku datu, kas pamato nepieciešamību vakcinēt personas, kuras dzīvo neendēmiskos apvidos, kur ir maza denges vīrusa infekcijas iespējamība anamnēzē, vai personas, kuras tikai dažkārt apmeklē endēmiskos apvidus, tādēļ šādu personu vakcinācija nav ieteicama.

Aizsardzība

Pēc Dengvaxia ievadīšanas ne visiem vakcinētajiem var rasties aizsargājoša imūnreakcija. Pēc vakcinācijas ieteicams turpināt izmantot individuālos aizsardzības līdzekļus pret moskītu dzēlieniem.

Dengvaxia satur fenilalanīnu un nātriju

Dengvaxia satur 41 mikrogramu fenilalanīna katrā 0,5 ml devā. Fenilalanīns var būt kaitīgs personām ar fenilketonūriju (FKU), kas ir reta ģenētiska slimība, kuras gadījumā fenilalanīns uzkrājas, jo organisms nevar to pareizi izvadīt.

Dengvaxia satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,5 ml devā, - būtībā tā ir “nātriju nesaturoša”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vakcīnas mijiedarbība ar zālēm

Pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar imūnglobulīniem vai imūnglobulīnus saturošiem asins preparātiem, piemēram, asinīm vai plazmu, ieteicams nogaidīt vismaz 6 nedēļas un vēlams pat 3 mēnešus pēc ārstēšanas noslēguma un tad ievadīt Dengvaxia, lai izvairītos no vakcīnas sastāvā esošo novājināto vīrusu neitralizēšanas.

Dengvaxia nedrīkst ievadīt personām, kuras 4 nedēļu laikā pirms vakcinācijas ir saņēmušas imūnsupresīvus līdzekļus, piemēram, ķīmijterapiju vai lielas sistēmisko kortikosteroīdu devas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vakcīnas mijiedarbība ar citām vakcīnām

Dengvaxia ir vērtēta vienā klīniskajā pētījumā par lietošanu vienlaikus ar Tdap jeb stingumkrampju toksoīdu, novājinātu difterijas toksoīdu un adsorbētu garā klepus bezšūnu vakcīnu (pētījumu uzsāka 629 attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvas 9–60 gadus vecas personas). Rezultātus vērtēja 28 dienas pēc Tdap revakcinācijas devas ievadīšanas attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvām personām. Humorālā imūnreakcija uz visiem Tdap antigēniem, kura radās pēc Tdap revakcinācijas devas, kas tika ievadīta vienā laikā ar Dengvaxia pirmo devu, bija vismaz līdzvērtīga imūnreakcijai pēc secīgas vakcīnu ievadīšanas. Attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvām personām pirmā Dengvaxia deva, vērtējot pēc ģeometriski vidējiem titriem (ĢVT) un seropozitivitātes sastopamības, gan vienlaicīgās, gan secīgas ievadīšanas grupā izraisīja līdzīgu imūnreakciju pret visiem 4 dengē vīrusa serotipiem.

Dengvaxia ir vērtēta divos klīniskajos pētījumos par bivalentas un kvadrivalentas CPV, tas ir, rekombinētas cilvēka papilomas vīrusa vakcīnas, lietošanu (vienu pētījumu uzsāka 305 attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvas 9–14 gadus vecas personas, un otru pētījumu uzsāka 197 attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvas 9–13 gadus vecas personas). Bivalentās un kvadrivalentās CPV vakcīnas / Dengvaxia izraisītās humorālās imūnreakcijas vismaz līdzvērtību 28 dienas pēc pēdējās injekcijas nebija iespējams novērtēt, jo bija ierobežots vērtējamo personu skaits. Imunogenitātes analīzes rezultāti par vienlaicīgas ievadīšanas un secīgas ievadīšanas grupu ir tikai aprakstoši.

Tika novērots, ka, lietojot bivalento CPV vakcīnu, gan vienlaicīgās, gan secīgas ievadīšanas grupās ĢVT bija līdzīgi, un ĢVT attiecība starp abām grupām (vienlaicīgās un secīgas ievadīšanas) bija tuva 1 gan CPV-16, gan CPV-18 gadījumā. ĢVT attiecība starp grupām (vienlaicīgās un secīgas ievadīšanas) bija tuva "1" visiem četriem dengē vīrusa serotipiem.

Tika novērots, ka, lietojot kvadrivalento CPV vakcīnu, ĢVT attiecība starp grupām (vienlaicīgās un secīgas ievadīšanas) bija tuva 1 CPV-6 gadījumā un aptuveni 0,8 CPV-11, CPV-16 un CPV-18 gadījumā. ĢVT attiecība starp grupām (vienlaicīgās un secīgas ievadīšanas) bija tuva 1 1. un 4. serotipa gadījumā un tuva 0,80 2. un 3. serotipa gadījumā.

Šo novērojumu klīniskā nozīme nav zināma.

Nevienā no šiem pētījumiem nav iegūti pierādījumi tam, ka pēc Tdap vakcīnas vai CPV vakcīnas ievadīšanas vienā laikā ar Dengvaxia palielinātos reaktogenitāte vai mainītos šo vakcīnu drošuma īpašības.

Ja Dengvaxia jāievada vienā laikā ar jebkuru citu injicējamo vakcīnu, vakcīnas vienmēr jāinjicē dažādās vietās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Tāpat kā ar citām dzīvām novājinātām vakcīnām, sievietēm ar reproduktīvo potenciālu vismaz vienu mēnesi pēc katras devas ievadīšanas ir jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi saistībā ar toksisku iedarbību uz reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Datu par Dengvaxia lietošanu grūtniecēm ir maz. Šie dati nav pietiekami, lai izdarītu secinājumus, ka Dengvaxia neietekmē grūtniecības norisi, embrija-augļa attīstību, dzemdības un attīstību pēc dzimšanas.

Dengvaxia ir dzīva novājināta vakcīna, tādēļ tās ievadīšana grūtniecības laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz laktāciju.

Pieredze par denges vīrusa izdalīšanos krūts pienā ir ļoti neliela.

Tā kā Dengvaxia ir dzīva novājināta vakcīna un pieredze par Dengvaxia lietošanu sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, pēc reģistrācijas ir ļoti neliela, vakcīna krūts barošanas periodā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Specifiski fertilitātes pētījumi nav veikti.

Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par nelabvēlīgu ietekmi uz sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dengvaxia nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās reakcijas bija galvassāpes (51%), sāpes injekcijas vietā (49%), savārgums (41%), mialģija (41%), astēnija (32%) un drudzis (14%).

Nevēlamās blakusparādības radās 3 dienu laikā pēc vakcinācijas, izņemot drudzi, kas radās 14 dienu laikā pēc injekcijas. Nevēlamās blakusparādības bija īslaicīgas (0-3 dienas ilgās).

Nosliece uz sistēmiskām nevēlamām blakusparādībām pēc Dengvaxia otrās un trešās injekcijas bija mazāka nekā pēc pirmās injekcijas.

Attiecībā uz denges drudzi seropozitīvām personām kopumā novēroja tādas pašas nevēlamās blakusparādības, taču retāk.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši šādam biežuma iedalījumam:

Ļoti bieži: $\geq 1/10$

Bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$

Retāk: $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$

Reti: $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$

Ļoti reti: $< 1/10\ 000$

1. tabulā sniegtais drošuma profils ir balsīts uz atlasīto klīnisko pētījumu un komerciālās lietošanas apvienoto analīzi.

1. tabula. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības

Orgānu sistēmu grupa Novērotās nevēlamās blakusparādības	Bērni un pusaudži 6-17 gadi	Pieaugušie 18-45 gadi
	Biežums	Biežums
Infekcijas un infestācijas		
Augšējo elpceļu infekcija	Retāk	
Nazofaringīts	Reti	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Limfadenopātija	Nav ⁺	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi		
Alerģiskas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas*	Ļoti reti	
Nervu sistēmas traucējumi		
Galvassāpes	Ļoti bieži	
Reibonis	Reti	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Klepus	Reti	Retāk
Sāpes mutes dobumā un rīklē	Reti	Retāk
Rinoreja	Reti	Nav ⁺
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Vemšana	Retāk	
Slikta dūša	Reti	Retāk
Sausa mute	Nav ⁺	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Izsitumi	Reti	Retāk
Nātrene	Reti	Nav ⁺
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Mialģija	Ļoti bieži	
Kakla sāpes	Reti	Retāk
Artralģija	Nav ⁺	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Slikta pašsajūta	Ļoti bieži	
Astēnija	Ļoti bieži	
Drudzis	Ļoti bieži	Bieži
Drebuļi	Reti	Retāk
Nogurums	Nav ⁺	Retāk
Sāpes injekcijas vietā	Ļoti bieži	
Apsārtums injekcijas vietā	Ļoti bieži	Bieži
Pietūkums injekcijas vietā	Bieži	
Nieze injekcijas vietā	Retāk	Bieži
Sacietējums injekcijas vietā	Retāk	
Asiņošana injekcijas vietā	Retāk	Reti

Orgānu sistēmu grupa Novērotās nevēlamās blakusparādības	Bērni un pusaudži 6-17 gadi	Pieaugušie 18-45 gadi
	Biežums	Biežums
Hematoma injekcijas vietā	Retāk	Bieži
Siltums injekcijas vietā	Nav ⁺	Retāk

* Spontānos ziņojumos minētās nevēlamās blakusparādības.

⁺ Nav novērota šajā populācijā

Hospitalizācija un/vai klīniski smags denges drudzis ilgtermiņa drošuma novērošanas datos

Veicot pētniecisku analīzi ilgstošam novērošanas periodam pēc pirmās injekcijas trīs efektivitātes pētījumos, vakcinētajām personām bez iepriekš bijušas denges vīrusa infekcijas novēroja palielinātu hospitalizācijas risku denges drudža dēļ, tai skaitā klīniski smagu denges drudzi (galvenokārt 1. vai 2. pakāpes denges hemorāģisko drudzi [pēc PVO 1997. gada klasifikācijas]). Pivotalajos klīniskajos pētījumos iegūtie dati liecina, ka 6 gadu laikā personām bez iepriekšējās denges vīrusa infekcijas 6-16 gadus vecām ar Dengvaxia vakcinētām pētāmām personām smaga denges drudža risks, salīdzinot ar tās pašas vecuma grupas nevakcinētām pētāmām personām, bija lielāks. Ilgstošas analīzes aprēķini liecina, ka visbiežāk risks sāka palielināties trešajā gadā pēc pirmās injekcijas. Palielinātu risku nekonstatēja indivīdiem, kuri iepriekš bija inficēti ar denges vīrusu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pediātriskie dati par 6-17 gadus vecām pētāmām personām

Pediātriskā populācijā drudzis un apsārtums injekcijas vietā novērots biežāk (ļoti bieži) nekā pieaugušajiem (bieži).

Par nātreni (reti) ziņots tikai 6-17 gadus vecām pētāmām personām.

Pediātriskie dati par pētāmām personām līdz 6 gadu vecumam, t.i., ārpus vecuma indikācijas

Atbildes reakcijas vērtēšanas apakškopā pētāmām personām līdz 6 gadu vecumam ietvertas 2192 šādas pētāmās personas: 1287 pētāmās personas līdz 2 gadu vecumam un 905 pētāmās personas 2-5 gadu vecumā.

Pētāmām personām vecumā no 2 līdz 5 gadiem salīdzinājumā ar pētāmām personām pēc 6 gadu vecuma par pietūkumu injekcijas vietā ziņots biežāk (biežums: ļoti bieži) un saņemti ziņojumi arī par papildu nevēlamām reakcijām (biežums: retāk): makulopapulozi izsitumi un samazināta ēstgriba.

Pētāmām personām vecumā no 2 līdz 5 gadiem bez iepriekšējās denges vīrusa infekcijas ilgtermiņa novērošanas dati liecināja par palielinātu tāda denges drudža risku, kura dēļ nepieciešama hospitalizācija, ieskaitot klīniski smagu denges drudža gadījumus vakcinētām pētāmām personām salīdzinājumā ar nevakcinētām pētāmām personām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētāmām personām līdz 2 gadu vecumam biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pēc jebkuras Dengvaxia injekcijas bija drudzis, aizkaitināmība, ēstgribas zudums, patoloģiska raudāšana un jutīgums injekcijas vietā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņojumi par pārdozēšanu nav saņemti.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīnas, vīrusu vakcīnas, ATKĶ kods: J07BX04

Darbības mehānisms

Dengvaxia satur dzīvus novājinātus vīrusus. Pēc ievadīšanas vīrusi vietēji vairojas, izraisa neitralizējošu antivielu veidošanos un celulāro imūno atbildi pret četriem denges vīrusa serotipiem.

Klīniskā efektivitāte

Dengvaxia klīnisko efektivitāti vērtēja 3 pētījumos: vienā atbalstošā 2.b fāzes efektivitātes pētījumā (CYD23) Taizemē un 2 pivotālos plašos 3. fāzes efektivitātes pētījumos — CYD14 Āzijā (Indonēzijā, Malaizijā, Filipīnās, Taizemē, Vjetnamā) un CYD15 Latīņamerikā (Brazīlijā, Kolumbijā, Hondurasā, Meksikā, Puertoriko).

2.b fāzes pētījumā Dengvaxia vai kontroles vakcīnas saņemšanai randomizēja kopumā 4002 pētāmās personas vecumā no 4 līdz 11 gadiem neatkarīgi no iepriekš konstatētas denges vīrusa infekcijas. No šīm pētāmajām personām 3285 personas bija 6-11 gadus vecas (2184 vakcīnas grupā un 1101 kontroles grupā).

Divos pivotālos 3. fāzes pētījumos (CYD14 un CYD15) Dengvaxia vai placebo ievadīšanai kopumā randomizēja aptuveni 31 000 pētāmo personu vecumā no 2 līdz 16 gadiem neatkarīgi no iepriekš konstatētas denges vīrusa infekcijas. No šīm pētāmajām personām 19 107 pētāmās personas, kas saņēma Dengvaxia (5193 pētāmās personas CYD14 pētījumā un 13 914 pētāmās personas CYD15 pētījumā), un 9538 pētāmās personas, kas saņēma placebo (2598 - CYD14 pētījumā un 6940 – CYD15 pētījumā), bija 6-16 gadus vecas.

CYD14 un CYD15 pētījuma sākumā denges vīrusa seroloģiskā izplatība kopējā populācijā pētījuma centros bija 52,8-81,1% CYD14 pētījumā (Āzijas-Klusā okeāna reģionā) un 55,7-92,7% CYD15 pētījumā (Latīņamerikā).

Efektivitāti vērtēja 25 mēnešu aktīvajā posmā, kurā uzraudzības mērķis bija pēc iespējas efektīvāk atklāt visus simptomātiskos viroloģiski apstiprināta denges drudža (*VCD; virologically-confirmed dengue*) gadījumus neatkarīgi no smaguma pakāpes. Simptomātiska denges drudža gadījumu aktīva atklāšana sākās pirmās injekcijas dienā un turpinājās 13 mēnešus pēc trešās injekcijas.

Salīdzināšanu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju simptomātisku VCD gadījumu sastopamību 12 mēnešu laikā, sākot no 28. dienas pēc trešās injekcijas, veica starp vakcīnas un kontroles grupu.

Pētnieciskas vakcīnas efektivitātes analīzes atbilstoši denges drudža seroloģiskajam statusam, izmantojot iekaisuma plankuma samazinājuma neitralizācijas testu (PRNT50) pētījumā sākumā (pirms pirmās injekcijas), veica imunogenitātes apakškopā pa 2000 pētāmām personām CYD14 un CYD15

pētījumā un 300 pētāmām personām CYD23 pētījumā. No 2580 šīs apakškopas 6-16 gadus vecajām pētāmajām personām (aptuveni 80%), kuras pētījuma sākumā bija seroloģiski pozitīvas attiecībā uz denges drudzi, 1729 pētāmās personas saņēma vakcīnu (656 pētāmās personas CYD14 pētījumā un 1073 pētāmās personas CYD15 pētījumā) un 851 pētāmā persona saņēma placebo (339 pētāmās personas CYD14 pētījumā un 512 pētāmās personas CYD15 pētījumā) (skatīt arī apakšsadaļā “Imunogenitāte”).

Klīniskās efektivitātes dati par 6-16 gadus vecām pētāmām personām endēmiskos apvidos ar jebkādu seroloģisko statusu pētījuma sākumā

Dati par vakcīnas efektivitāti (VE) atbilstoši primārajam mērķa kritērijam (simptomātiski VCD gadījumi 25 mēnešos pēc pirmās devas) 6-16 gadus vecām pētāmām personām (ar jebkādu seroloģisko statusu pētījuma sākumā) CYD14, CYD15 un CYD23 pētījumos iekļauti **2. tabulā**.

2. tabula. VE pret simptomātiskiem jebkura no 4 serotipiem izraisītiem VCD gadījumiem 6-16 gadus vecām pētāmām personām 25 mēnešu laikā pēc pirmās devas (ar jebkādu seroloģisko statusu pētījuma sākumā)

	CYD14		CYD15		CYD23		Apvienotie dati CYD14+CYD15		Apvienotie dati* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vakcīnas grupa	Kontrole s grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontrole s grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa
Gadījumi uz persongadiem	166/10352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
VE % (95% TI)	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: pētāmo personu skaits katrā pētījumā

Gadījumi: tādu pētāmo personu skaits, kurām bijusi vismaz viena simptomātiska viroloģiski apstiprināta dengē drudža epizode konkrētā periodā.

Persongadi: riska laika kopsūma (gados) pētāmajām personām pētījuma periodā.

TI: ticamības intervāls

*CYD14, 15 un 23 apvienotie rezultāti jāinterpretē piesardzīgi, jo dengē drudža apstiprinājuma tests un akūtas febrilas slimības definīcija CYD14/15 un CYD23 ir atšķirīga.

Pētāmām personām vecumā no 6 līdz 16 gadiem Dengvaxia efektivitāte pret simptomātiskiem jebkura no 4 serotipiem izraisīta viroloģiski apstiprināta dengē drudža (VCD) gadījumiem bija pierādīta visos trīs pētījumos — CYD14, CYD15 un CYD23 (skatīt **2. tabulu**).

Klīniskās efektivitātes dati par 6-16 gadus vecām pētāmajām personām endēmiskajos apvidos, kuras pētījuma sākumā bija seropozitīvas attiecībā uz dengē vīrusu

VE pret simptomātiskiem VCD gadījumiem 6-16 gadus vecām pētāmajām personām

Vakcīnas efektivitāti (VE) raksturojošie rezultāti saskaņā ar pētnieciskās analīzes datiem par simptomātiskiem VCD gadījumiem, kas 6-16 gadus vecajām pētījuma sākumā seropozitīvajām pētāmajām personām bijuši 25 mēnešu laikā pēc pirmās devas, ir parādīti **3. tabulā** un attiecas uz pētījumu CYD14, CYD15 un CYD23 dalībnieku imunogenitātes vērtēšanas apakškopu.

3. tabula. VE pret simptomātiskiem jebkura no 4 serotipiem izraisītiem VCD gadījumiem 25 mēnešu laikā pēc pirmās devas 6-16 gadus vecām pētāmām personām (pētījuma sākumā attiecībā uz dengē drudzi seroloģiski pozitīvām)

	CYD14		CYD15		CYD23		Apvienotie dati CYD14+CYD15		Apvienotie dati * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa
Gadījumi uz persongadiem	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95% TI)	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: pētāmo personu skaits katrā pētījumā

Gadījumi: tādu pētāmo personu skaits, kurām ir vismaz viena simptomātiska viroloģiski apstiprināta dengē drudža epizode noteiktā periodā.

Persongadi: riska ietekmes laika kopsūma (gados) pētāmajām personām pētījuma periodā.

TI: ticamības intervāls.

NA: nav aprēķināts (gadījumu neesamība vakcīnas un kontroles grupā neļauj aprēķināt VE un TI).

* CYD14, 15 un 23 apvienotie rezultāti jāinterpretē piesardzīgi, jo dengē drudža apstiprinājuma tests un akūtas febrilas slimības definīcija CYD14/15 un CYD23 ir atšķirīga.

Kopējo vakcīnas efektivitāti (VE) nodrošināja 4 serotipi. Dati ir ierobežoti, jo ir apkopota informācija par neliela skaita pētāmo personu sākotnējo imunitāti. 6-16 gadus vecām pētījuma sākumā seropozitīvām pētāmajām personām 25 mēnešu laikā pēc pirmās devas ievadīšanas VE pret simptomātisku 1. un 2. serotipa izraisītu VCD (attiecīgi 76,8 (46,1; 90,0) un 55,5 (-15,5; 82,8)) ir

nosliece būt mazākai nekā pret 3. un 4. serotipa izraisītu simptomātisku VCD (attiecīgi 89,6 (63,7; 97,0) un 96,5 (73,4; 99,5)) (CYD14, CYD15 un CYD23 dalībnieku imunogenitātes vērtēšanas apakškopā).

Efektivitātei 6-8 gadus veciem bērniem ir nosliece būt mazākai nekā 9-16 gadus veciem bērniem.

VE pret VCD gadījumiem, kad nepieciešama hospitalizācija vai kuri ir smagi, 6-16 gadus vecām pētāmajām personām

Pētījuma sākumā attiecībā uz dengies drudzi seroloģiski pozitīvām 6-16 gadus vecām pētāmām personām (imunogenitātes apakškopai) 25 mēnešu periodā pēc pirmās injekcijas ziņots par diviem klīniski smagiem VCD gadījumiem pētījumā CYD14 un vienu šādu gadījumu pētījumā CYD15. Vakcīnas grupā šādi gadījumi nebija konstatēti. Kontroles grupā ziņots par astoņiem VCD un hospitalizācijas gadījumiem salīdzinājumā ar vienu gadījumu vakcīnas grupā CYD14 pētījumā un diviem VCD un hospitalizācijas gadījumiem CYD15 pētījumā. Vakcīnas grupā šādi gadījumi nebija konstatēti. Šie dati nav pārliecinoši, jo imunogenitātes apakškopā gadījumu skaits bija mazs.

Efektivitāte ir vērtēta mēreni intensīvas endēmijas apvidos. Aizsardzības intensitāte nav ekstrapolējama uz citām epidemioloģiskajām situācijām.

Klīniskās efektivitātes dati par 17-45 gadus vecām pētāmām personām endēmiskos apvidos

Klīniskās efektivitātes pētījums 17-45 gadus vecām endēmiskos apvidos dzīvojošām personām nav veikts. Vakcīnas klīniskā efektivitāte ir noteikta, pamatojoties uz imunogenitātes datu pārvešanu (skatīt turpmāk sadaļā *Imunogenitātes dati par 18-45 gadus vecām pētāmām personām endēmiskos apvidos*).

Ilgtermiņa aizsardzība

Ierobežoti dati liecina, ka efektivitātei ir raksturīga nosliece ar laiku vājināties. Pēdējos 2 novērošanas gados (5. un 6. gadā) pēc pirmās devas ievadīšanas apvienotajā pētījumā CYD14 un CYD15 imunogenitātes vērtēšanas apakškopā 6-16 gadus vecām pētāmām personām ar dengies vīrusa infekciju anamnēzē vakcīnas efektivitāte pret simptomātisku VCD bija 14,6 % (95% TI -74,7; 58,3). Efektivitātes noturība var mainīties atkarībā no epidemioloģiskās situācijas.

Imunogenitāte

Aizsardzības imūnkorelācija nav noteikta. Klīniskās izstrādes laikā datus par imunogenitāti apkopoja kopumā par 7262 pētāmām personām vecumā no 9 mēnešiem līdz 60 gadiem, kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas injekciju.

No šīm pētāmām personām kopumā 3498 pētāmās personas (6-45 g.v.) no endēmiskiem apvidiem un imunitāti pret dengies vīrusu saņēma vismaz vienu Dengvaxia injekciju. Vairums pētāmo personu bija 6-17 gadus vecas (n=2836).

Klīniskās izstrādes laikā neitralizējošo antivielu titrus katram serotipam noteica ar iekaisuma plankuma samazinājuma neitralizācijas testu (PRNT; *plaque reduction neutralization test*) un izteica kā ģeometrisko vidējo titru (GMT; *geometric mean titer*).

Turpmāk norādītajās tabulās dengies drudža seroloģiskais statuss pētījuma sākumā (pirms pirmās injekcijas) bija definēts šādi:

- seropozitīva dengies drudža reakcija, ja PRNT50 titrs ir ≥ 10 [1/dil] (apakšējā kvantitatīvas noteikšanas robeža, LLOQ) pret vismaz vienu serotipu;
- seronegatīva dengies drudža reakcija, ja PRNT50 titrs ir zemāks par apakšējo kvantitatīvas noteikšanas robežu pret jebkuru no 4 serotipiem.

Imunogenitātes dati par 6-8 gadus vecām pētāmajām personām endēmiskajos apvidos

Pētījuma CYD14 sākumā un 28. dienā pēc 3. devas ievadīšanas 6-8 gadus vecajām pētāmajām personām novērotie GMT ir parādīti 4. tabulā.

4. tabula. Pētījumā CYD14 endēmiskajos apvidos 6-8 gadus vecajām attiecībā uz denges vīrusu seropozitīvajām pētāmajām personām novērotā imunogenitāte

Pētījums	N	1. serotips		2. serotips		3. serotips		4. serotips	
		GMT pirms 1. devas (95% TI)	GMT pēc 3. devas (95% TI)	GMT pirms 1. devas (95% TI)	GMT pēc 3. devas (95% TI)	GMT pirms 1. devas (95% TI)	GMT pēc 3. devas (95% TI)	GMT pirms 1. devas (95% TI)	GMT pēc 3. devas (95% TI)
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: tādu pētāmo personu skaits, kurām ir zināms antivielu titrs atbilstošam mērķa kritērijam.

Attiecībā uz denges drudzi seropozitīvas pētāmās personas ir pētāmās personas, kurām titrs pret vismaz vienu denges vīrusa serotipu pētījuma sākumā atbilst LLOQ vai pārsniedz to

TI: ticamības intervāls

CYD14: Indonēzija, Malaizija, Filipīnas, Taizeme, Vjetnama.

Imunogenitātes dati par 9-17 gadus vecām pētāmām personām endēmiskos apvidos

GMT pētījuma sākumā un 28 dienas pēc 3. devas 9-16 gadus vecām pētāmām personām CYD14 un CYD15 pētījumā norādīti 5. tabulā.

5. tabula. Imunogenitāte 9-16 gadus vecām attiecībā uz denges drudzi seropozitīvām pētāmām personām no endēmiskiem apvidiem CYD14 un CYD15 pētījumā

Pētījums	N	1. serotips		2. serotips		3. serotips		4. serotips	
		GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)
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: tādu pētāmo personu skaits, kurām ir zināms antivielu titrs atbilstošam mērķa kritērijam.

Attiecībā uz denges drudzi seropozitīvas pētāmās personas ir pētāmās personas, kurām titrs pret vismaz vienu denges vīrusa serotipu pētījuma sākumā atbilst LLOQ vai pārsniedz to

TI: ticamības intervāls

CYD14: Indonēzija, Malaizija, Filipīnas, Taizeme, Vjetnama.

CYD15: Brazīlija, Kolumbija, Honduras, Meksika, Puertoriko.

Imunogenitātes dati par 18-45 gadus vecām pētāmām personām endēmiskos apvidos

CYD denges drudža vakcīnas galīgā sastāva imunogenitāti 18-45 gadus veciem pieaugušajiem endēmiskos apvidos vērtēja 3 pētījumos, kuri visi tika veikti Āzijas-Klusā okeāna reģionā (CYD22 Vjetnamā, CYD28 Singapūrā un CYD47 Indijā).

GMT pētījuma sākumā un 28 dienas pēc 3. devas 18-45 gadus vecām pētāmām personām norādīti 6. tabulā.

6. tabula. Imunogenitāte 18-45 gadus vecām attiecībā uz dengēs drudzi seropozitīvām pētāmām personām no endēmiskiem apvidiem

Pētījums	N	1. serotips		2. serotips		3. serotips		4. serotips	
		GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)
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 (61,3; 106)	413 (331; 516)

N: tādu pētāmo personu skaits, kurām ir zināms antivielu titrs atbilstošam mērķa kritērijam.

Attiecībā uz dengēs drudzi seropozitīvas pētāmās personas ir pētāmās personas, kurām titrs pret vismaz vienu dengēs vīrusa serotipu pētījuma sākumā atbilst LLOQ vai pārsniedz to

TI: ticamības intervāls

CYD28: valsts ar mazu vīrusa endēmisko izplatību

CYD22: Vjetnama; CYD28: Singapūra; CYD47: Indija

Efektivitātes datu pārņemšanai tiek izmantoti iepriekš minētie pieejamie dati un kopējie rezultāti. Imunogenitātes dati, kas pieejami no 18-45 gadus veciem endēmiskos reģionos dzīvojošiem pieaugušajiem veiktajiem pētījumiem, liecina, ka CYD14 un CYD15 pētījumā GMT pēc 3. injekcijas pret katru serotipu pieaugušajiem kopumā ir augstāks nekā bērniem un pusaudžiem. Tādēļ pieaugušajiem endēmiskajos apvidos ir paredzama aizsardzība, lai gan reālā efektivitāte salīdzinājumā ar bērniem un pusaudžiem novēroto nav zināma.

Antivielu saglabāšanās ilgtermiņā

Pētījumos CYD14 un CYD15 6 gadus un vecākām pētāmajām personām GMT pēc 3. devas saglabājās pat 5 gadus. Piektajā gadā pēc 3. injekcijas GMT joprojām bija augstāks par to, kas tika novērots pirms vakcinācijas, lai gan salīdzinājumā ar GMT pēc 3. devas ievadīšanas GMT pret visiem 4 serotipiem bija pazeminājies. GMT līmenis ir atkarīgs no vecuma un dengēs seroloģiskā statusa pētījuma sākumā.

Pētījumos CYD63, CYD64 un CYD65 revakcinācijas devas efektivitāte tika vērtēta endēmiskajos apvidos dzīvojošām 9-50 gadus vecām pētāmajām personām. Pēc revakcinācijas vai nu netika novērota neitralizējošo antivielu titra paaugstināšanās, vai arī tā bija mērena. Revakcinācijas devas efektivitāte atšķirās gan dažādos pētījumos, gan atkarībā no vīrusa serotipa. Tas, kādēļ pēc revakcinācijas ar Dengvaxia tās efektivitāte nav novērojama vai ir ierobežota, vērtējot pēc darbības mehānisma un klīniskās ietekmes, joprojām nav saprasts.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētikas pētījumi ar Dengvaxia nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, kas ietver vietējās panesamības vērtējumu, un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Neurovirulences pētījums liecina, ka CYD dengēs drudža vakcīna nav neirotoksiska.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Neaizvietojamās aminoskābes, tai skaitā fenilalanīns

Aizvietojamās aminoskābes

Arginīna hidrohlorīds

Saharoze

Trehalozes dihidrāts

Sorbīts (E420)

Trometamols

Urīnviela

Sāļsskābe un nātrijs hidroksīds pH regulēšanai

Šķīdinātājs

Nātrijs hlorīds

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Dengvaxia nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām vakcīnām vai zālēm.

6.3. Derīguma termiņš

3 gadi

Pēc sagatavošanas ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju Dengvaxia jālieto nekavējoties.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc Dengvaxia sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

- Pulveris (1 deva) flakonā (1. hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (halobutils) un noņemamu vāciņu (alumīnijs, polipropilēns) + 0,5 ml šķīdinātāja pilnšļircē (1. hidrolītiskās klases stikls) ar virzuļaizbāzni (halobutils), uzgali (elastomērs) un 2 atsevišķām adatām.

Iepakojumā pa 1 vai 10.

- Pulveris (1 deva) flakonā (1. hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (halobutils) un noņemamu vāciņu (alumīnijs, polipropilēns) + 0,5 ml šķīdinātāja pilnšļircē (1. hidrolītiskās klases stikls) ar virzuļaizbāzni (halobutils) un uzgali (elastomērs).

Iepakojumā pa 1 vai 10.

Pilnšļircu vāciņi satur dabiskā kaučuka lateksa atvasinājumu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Jāizvairās no saskares ar dezinfekcijas līdzekļiem, jo tie var inaktivēt vakcīnas sastāvā esošos vīrusus.

Dengvaxia pirms ievadīšanas ir jāsapatavo.

Dengvaxia sapatavo, ievadot liofilizētā pulvera flakonā ar dzeltenīgi zaļo noņemamo vāciņu visu ar zilo krāsu marķētajā pilnšļircē esošo šķīdinātāja (0,4% nātrija hlorīda šķīduma) daudzumu.

1. Lai pārnestu šķīdinātāju, pievienojiet pilnšļircei sterilu adatu. Pie šļirces stingri jāpiestiprina adata, to pagriežot par ceturtdaļapgriezieni.
2. Pārnēsiet visu pilnšļirces saturu uz pulvera flakonu.
3. Maigi pagroziet, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis.

Suspensija pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda. Pēc sagatavošanas Dengvaxia ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums, kas var saturēt baltas vai caurspīdīgas (endogēnas izcelsmes) daļiņas.

Pēc pilnīgas izšķīdināšanas sagatavotās suspensijas 0,5 ml devu ieviek tajā pašā šļircē. Lai veiktu injekciju, šļircei jāpievieno jauna sterila adata.

Pēc sagatavošanas ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju Dengvaxia jālieto nekavējoties.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējiem noteikumiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 12. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 11. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dengvaxia, pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai daudzdevu iepakojumos
denges drudža tetravalenta vakcīna (dzīva, novājināta)
Vaccinum febris dengue tetravalent (vivum, attenuatum)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienas devas (0,5 ml) sastāvs pēc sagatavošanas:

Himēriskis 1. serotipa dzeltenā drudža denges vīruss (dzīvs, novājināts)* ..4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/devā**

Himēriskis 2. serotipa dzeltenā drudža denges vīruss (dzīvs, novājināts)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/devā**

Himēriskis 3. serotipa dzeltenā drudža denges vīruss (dzīvs, novājināts)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/devā**

Himēriskis 4. serotipa dzeltenā drudža denges vīruss (dzīvs, novājināts)*4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀/devā**

* Iegūts Vero šūnās, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju. Šī vakcīna satur ģenētiski modificētus organismus (GMO).

** CCID₅₀: deva, kas inficē 50% šūnu kultūras.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: viena deva (0,5 ml) satur 8 mikrogramus fenilalanīna un 1,76 miligramus sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai

Balts, viendabīgs, liofilizēts pulveris, kas var būt pielīpis flakona pamatnei (var būt gredzena formas masa).

Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Dengvaxia ir paredzēta 1., 2., 3. un 4. serotipa denges vīrusa izraisītā denges drudža profilaksei 6-45 gadus veciem indivīdiem, kuriem testējot ir apstiprināta iepriekš bijusi denges vīrusa infekcija (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Dengvaxia jālieto saskaņā ar oficiāliem ieteikumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

6-45 gadus veciem bērniem un pieaugušajiem

Vakcinācijas shēma ietver vienas sagatavotas devas (0,5 ml) 3 injekcijas ik pēc 6 mēnešiem.

Revakcinācijas deva

Papildieguvums, ko dod piemērota revakcinācijas devas vai devu ievadīšanas laika izvēle, nav noteikts. Pašlaik pieejamie dati ir iekļauti 5.1. apakšpunktā.

Pediātriskā populācija līdz 6 gadu vecumam

Dengvaxia drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 6 gadiem, nav noteikta.

Dengvaxia nav atļauts lietot bērniem līdz 6 gadu vecumam (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Imunizāciju vēlams veikt subkutānas injekcijas veidā, vislabāk augšdelmā deltveida muskuļa apvidū.

Neinjicēt intravaskulāri.

Ieteikumus par Dengvaxia sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai arī pēc iepriekšējās Dengvaxia vai tādas pašas sastāvdaļas saturošas vakcīnas ievadīšanas.

Indivīdiem, kuriem ir iedzimts vai iegūts celulārs imūndeficīts, tai skaitā tiem, kuri 4 nedēļu laikā pirms vakcinācijas lietojuši imūnsupresīvus līdzekļus, piemēram, ķīmijterapiju vai lielas sistēmisko kortikosteroīdu devas (piemēram, 20 mg vai 2 mg/kg prednizona 2 nedēļas vai ilgāk).

Indivīdiem, kuriem ir simptomātiska HIV infekcija vai asimptomātiska HIV infekcija vienlaicīgi ar imūnsistēmas darbības traucējumu pazīmēm.

Grūtniecēm (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sievietēm krūts barošanas periodā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Gadījumos, kad pēc vakcīnas ievadīšanas rodas anafilaktiska reakcija, vienmēr jābūt viegli pieejamai piemērotas ārstēšanas un uzraudzības iespējai.

Interkurenta slimība

Dengvaxia ievadīšana personām ar vidēji smagām vai smagām febrilām vai akūtām slimībām ir jāatliek.

Sinkope

Pēc vai pat pirms jebkuras vakcinācijas kā psihogēna reakcija uz injekciju ar adatu ir iespējama sinkope (ģībonis). Jābūt paredzētām procedūrām kritienu radītu traumu novēršanai un ar sinkopēm saistītu reakciju novēršanai.

Pārciestas denges vīrusa infekcijas skrīnings pirms vakcinācijas

Indivīdus, kuri iepriekš nav bijuši inficēti ar denges vīrusu, nedrīkst vakcinēt, jo klīnisko pētījumu ilgstošās novērošanas periodos vakcinētām, bet iepriekš neinficētām personām ir novērots palielināts hospitalizācijas denges drudža dēļ un klīniski smaga denges drudža risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja iepriekš bijusi denges vīrusa infekcija nav dokumentēta, tā pirms vakcinācijas jāapstiprina, veicot pārbaudi. Lai izvairītos no vakcinācijas viltus pozitīvu rezultātu gadījumā saskaņā ar oficiāliem ieteikumiem drīkst izmantot vienīgi attiecībā uz specifiskumu un krustenisko reaktivitāti atbilstošas veikspējas testa metodes, ņemot vērā vietējo slimības epidemioloģisko situāciju.

Neendēmiskos apvidos vai mazas izplatības apstākļos vakcīna ir izmantojama tikai personām, kurām ir liela iespējamība nākotnē saskarties ar denges vīrusu.

Jo mazāka ir faktiski seropozitīvo personu daļa, jo lielāks ir risks, ka, izmantojot jebkuras denges vīrusa seroloģiskā statusa noteikšanas metodes, tiks iegūti pseidopozitīvi seroloģiskie rezultāti, tādēļ testēšana pirms vakcinācijas un vakcinācija ir izmantojama tikai personām ar lielu denges vīrusa infekcijas iespējamību anamnēzē, piemēram, personām, kuras agrāk ir dzīvojušas endēmiskajos apvidos vai tos atkārtoti apmeklējušas, lai līdz minimumam samazinātu pseidopozitīvu testēšanas rezultātu iegūšanas risku.

Īpašas populācijas

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu vismaz vienu mēnesi pēc katras devas saņemšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Ceļotāji

Nav klīnisku datu, kas pamato nepieciešamību vakcinēt personas, kaskuras dzīvo neendēmiskos apvidos, kuros ir maza denges vīrusa infekcijas iespējamība anamnēzē, vai personas, kuras tikai dažkārt apmeklē endēmiskos apvidus, tādēļ šādu personu vakcinācija nav ieteicama.

Aizsardzība

Pēc Dengvaxia ievadīšanas ne visiem vakcinētajiem var rasties aizsargājoša imūnreakcija. Pēc vakcinācijas ieteicams turpināt izmantot individuālos aizsardzības līdzekļus pret moskītu dzēlieniem.

Dengvaxia satur fenilalanīnu un nātriju

Dengvaxia satur 8 mikrogramus fenilalanīna katrā 0,5 ml devā. Fenilalanīns var būt kaitīgs personām ar fenilketonūriju (FKU), kas ir reta ģenētiska slimība, kuras gadījumā fenilalanīns uzkrājas, jo organisms nevar to pareizi izvadīt.

Dengvaxia satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,5 ml devā, - būtībā tā ir “nātriju nesaturoša”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vakcīnas mijiedarbība ar zālēm

Pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar imūnglobulīniem vai imūnglobulīnus saturošiem asins preparātiem, piemēram, asinīm vai plazmu, ieteicams nogaidīt vismaz 6 nedēļas un vēlams pat 3 mēnešus pēc ārstēšanas noslēguma un tad ievadīt Dengvaxia, lai izvairītos no vakcīnas sastāvā esošo novājināto vīrusu neitralizēšanas.

Dengvaxia nedrīkst ievadīt personām, kuras 4 nedēļu laikā pirms vakcinācijas ir saņēmušas imūnsupresīvus līdzekļus, piemēram, ķīmijterapiju vai lielas sistēmisko kortikosteroīdu devas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vakcīnas mijiedarbība ar citām vakcīnām

Dengvaxia ir vērtēta vienā klīniskajā pētījumā par lietošanu vienlaikus ar Tdap jeb stingumkrampju toksoīdu, novājinātu difterijas toksoīdu un adsorbētu garā klepus bezšūnu vakcīnu (pētījumu uzsāka 629 attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvas 9–60 gadus vecas personas). Rezultātus vērtēja 28 dienas pēc Tdap revakcinācijas devas ievadīšanas attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvām personām. Humorālā imūnreakcija uz visiem Tdap antigēniem, kura radās pēc Tdap revakcinācijas devas, kas tika ievadīta vienā laikā ar Dengvaxia pirmo devu, bija vismaz līdzvērtīga imūnreakcijai pēc secīgas vakcīnu ievadīšanas. Attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvām personām pirmā Dengvaxia deva, vērtējot pēc ģeometriski vidējiem titriem (ĢVT) un seropozitivitātes sastopamības, gan vienlaicīgās, gan secīgas ievadīšanas grupā izraisīja līdzīgu imūnreakciju pret visiem 4 dengē vīrusa serotipiem.

Dengvaxia ir vērtēta divos klīniskajos pētījumos par bivalentas un kvadrivalentas CPV, tas ir, rekombinētas cilvēka papilomas vīrusa vakcīnas, lietošanu (vienu pētījumu uzsāka 305 attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvas 9–14 gadus vecas personas, un otru pētījumu uzsāka 197 attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvas 9–13 gadus vecas personas). Bivalentās un kvadrivalentās CPV vakcīnas / Dengvaxia izraisītas humorālās imūnreakcijas vismaz līdzvērtību 28 dienas pēc pēdējās injekcijas nebija iespējams novērtēt, jo bija ierobežots vērtējamo personu skaits. Imunogenitātes analīzes rezultāti par vienlaicīgas ievadīšanas un secīgas ievadīšanas grupu ir tikai aprakstoši.

Tika novērots, ka, lietojot bivalento CPV vakcīnu, gan vienlaicīgās, gan secīgas ievadīšanas grupās ĢVT bija līdzīgi, un ĢVT attiecība starp abām grupām (vienlaicīgās un secīgas ievadīšanas) bija tuva 1 gan CPV-16, gan CPV-18 gadījumā. ĢVT attiecība starp grupām (vienlaicīgās un secīgas ievadīšanas) bija tuva "1" visiem četriem dengē vīrusa serotipiem.

Tika novērots, ka, lietojot kvadrivalento CPV vakcīnu, ĢVT attiecība starp grupām (vienlaicīgās un secīgas ievadīšanas) bija tuva 1 CPV-6 gadījumā un aptuveni 0,8 CPV-11, CPV-16 un CPV-18 gadījumā. ĢVT attiecība starp grupām (vienlaicīgās un secīgas ievadīšanas) bija tuva 1 1. un 4. serotipa gadījumā un tuva 0,80 2. un 3. serotipa gadījumā.

Šo novērojumu klīniskā nozīme nav zināma.

Nevienā no šiem pētījumiem nav iegūti pierādījumi tam, ka pēc Tdap vakcīnas vai CPV vakcīnas ievadīšanas vienā laikā ar Dengvaxia palielinātos reaktogenitāte vai mainītos šo vakcīnu drošuma īpašības.

Ja Dengvaxia jāievada vienā laikā ar jebkuru citu injicējamo vakcīnu, vakcīnas vienmēr jāinjicē dažādās vietās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Tāpat kā ar citām dzīvām novājinātām vakcīnām, sievietēm ar reproduktīvo potenciālu vismaz vienu mēnesi pēc katras devas ievadīšanas ir jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi saistībā ar toksisku iedarbību uz reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Datu par Dengvaxia lietošanu grūtniecēm ir maz. Šie dati nav pietiekami, lai izdarītu secinājumus, ka Dengvaxia neietekmē grūtniecības norisi, embrija-augļa attīstību, dzemdības un attīstību pēc dzimšanas.

Dengvaxia ir dzīva novājināta vakcīna, tādēļ tās ievadīšana grūtniecības laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz laktāciju.

Pieredze par denges vīrusa izdalīšanos krūts pienā ir ļoti neliela.

Tā kā Dengvaxia ir dzīva novājināta vakcīna un pieredze par Dengvaxia lietošanu sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, pēc reģistrācijas ir ļoti neliela, vakcīna krūts barošanas periodā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Specifiski fertilitātes pētījumi nav veikti.

Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par nelabvēlīgu ietekmi uz sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dengvaxia nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās reakcijas bija galvassāpes (51%), sāpes injekcijas vietā (49%), savārgums (41%), mialģija (41%), astēnija (32%) un drudzis (14%).

Nevēlamās blakusparādības radās 3 dienu laikā pēc vakcinācijas, izņemot drudzi, kas radās 14 dienu laikā pēc injekcijas. Nevēlamās blakusparādības parasti bija īslaicīgas (0-3 dienas ilgas).

Nosliece uz sistēmiskām nevēlamām blakusparādībām pēc Dengvaxia otrās un trešās injekcijas bija mazāka nekā pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši šādam biežuma iedalījumam:

Ļoti bieži: $\geq 1/10$

Bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$

Retāk: $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$

Reti: $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$

Ļoti reti: $< 1/10\ 000$

1. tabulā sniegtais drošuma profils ir balsīts uz atlasīto klīnisko pētījumu un komerciālās lietošanas apvienoto analīzi.

1. tabula. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības

Orgānu sistēmu grupa Novērotās nevēlamās blakusparādības	Bērni un pusaudži 6-17 gadi	Pieaugušie 18-45 gadi
	Biežums	Biežums
Infekcijas un infestācijas		
Augšējo elpceļu infekcija	Retāk	
Nazofaringīts	Reti	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Limfadenopātija	Nav ⁺	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi		
Alerģiskas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas*	Ļoti reti	
Nervu sistēmas traucējumi		
Galvassāpes	Ļoti bieži	
Reibonis	Reti	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Klepus	Reti	Retāk
Sāpes mutes dobumā un rīklē	Reti	Retāk
Rinoreja	Reti	Nav ⁺
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Vemšana	Retāk	
Slikta dūša	Reti	Retāk
Sausa mute	Nav ⁺	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Izsitumi	Reti	Retāk
Nātrene	Reti	Nav ⁺
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Mialģija	Ļoti bieži	
Kakla sāpes	Reti	Retāk
Artralģija	Nav ⁺	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Slikta pašsajūta	Ļoti bieži	
Astēnija	Ļoti bieži	
Drudzis	Ļoti bieži	Bieži
Drebuļi	Reti	Retāk
Nogurums	Nav ⁺	Retāk
Sāpes injekcijas vietā	Ļoti bieži	
Apsārtums injekcijas vietā	Ļoti bieži	Bieži
Pietūkums injekcijas vietā	Bieži	
Nieze injekcijas vietā	Retāk	Bieži
Sacietējums injekcijas vietā	Retāk	

Orgānu sistēmu grupa Novērotās nevēlamās blakusparādības	Bērni un pusaudži 6-17 gadi	Pieaugušie 18-45 gadi
	Biežums	Biežums
Asiņošana injekcijas vietā	Retāk	Reti
Hematoma injekcijas vietā	Retāk	Bieži
Siltums injekcijas vietā	Nav ⁺	Retāk

* Spontānos ziņojumos minētās nevēlamās blakusparādības.

⁺ Nav novērota šajā populācijā

Hospitalizācija un/vai klīniski smags denges drudzis ilgtermiņa drošuma novērošanas datos

Veicot pētniecisku analīzi ilgstošam novērošanas periodam pēc pirmās injekcijas trīs efektivitātes pētījumos, vakcinētajām personām bez iepriekš bijušas denges vīrusa infekcijas novēroja palielinātu hospitalizācijas risku denges drudža dēļ, tai skaitā klīniski smagu denges drudzi (galvenokārt 1. vai 2. pakāpes denges hemorāģisko drudzi [pēc PVO 1997. gada klasifikācijas]). Pivotalajos klīniskajos pētījumos iegūtie dati liecina, ka 6 gadu laikā personām bez iepriekšējas denges vīrusa infekcijas 6-16 gadus vecām ar Dengvaxia vakcinētām pētāmām personām smaga denges drudža risks, salīdzinot ar tās pašas vecuma grupas nevakcinētām pētāmām personām, bija lielāks. Aprēķināts, ka 9 gadus vecām vai vecākām pētāmām personām bija lielāks. Ilgstošas analīzes aprēķini liecina, ka visbiežāk risks sāka palielināties trešajā gadā pēc pirmās injekcijas.

Palielinātu risku nekonstatēja indivīdiem, kuri iepriekš bija inficēti ar denges vīrusu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pediātriskie dati par 6-17 gadus vecām pētāmām personām

Pediātriskā populācijā drudzis un apsārtums injekcijas vietā novērots biežāk (ļoti bieži) nekā pieaugušajiem (bieži).

Par nātreni (reti) ziņots tikai 6-17 gadus vecām pētāmām personām.

Pediātriskie dati par pētāmām personām līdz 6 gadu vecumam, t.i., ārpus vecuma indikācijas

Atbildes reakcijas vērtēšanas apakškopā pētāmām personām līdz 6 gadu vecumam ietvertas 2192 šādas pētāmās personas: 1287 pētāmās personas līdz 2 gadu vecumam un 905 pētāmās personas 2-5 gadu vecumā.

Pētāmām personām vecumā no 2 līdz 5 gadiem salīdzinājumā ar pētāmām personām pēc 6 gadu vecuma par pietūkumu injekcijas vietā ziņots biežāk (biežums: ļoti bieži) un saņemti ziņojumi arī par papildu nevēlamām reakcijām (biežums: retāk): makulopapulozī izsitumi un samazināta ēstgriba.

Pētāmām personām vecumā no 2 līdz 5 gadiem bez iepriekšējas denges vīrusa infekcijas ilgtermiņa novērošanas dati liecināja par palielinātu tāda denges drudža risku, kura dēļ nepieciešama hospitalizācija, ieskaitot klīniski smagu denges drudža gadījumus vakcinētām pētāmām personām salīdzinājumā ar nevakcinētām pētāmām personām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētāmām personām līdz 2 gadu vecumam biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pēc jebkuras Dengvaxia injekcijas bija drudzis, aizkaitināmība, ēstgribas zudums, patoloģiska raudāšana un jutīgums injekcijas vietā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņojumi par pārdozēšanu nav saņemti.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīnas, vīrusu vakcīnas, ATKĶ kods: J07BX04

Darbības mehānisms

Dengvaxia satur dzīvus novājinātus vīrusus. Pēc ievadīšanas vīrusi vietēji vairojas, izraisa neitralizējošu antivielu veidošanos un celulāro imūno atbildi pret četriem denges vīrusa serotipiem.

Klīniskā efektivitāte

Dengvaxia klīnisko efektivitāti vērtēja 3 pētījumos: vienā atbalstošā 2.b fāzes efektivitātes pētījumā (CYD23) Taizemē un 2 pivotālos plašos 3. fāzes efektivitātes pētījumos — CYD14 Āzijā (Indonēzijā, Malaizijā, Filipīnās, Taizemē, Vjetnamā) un CYD15 Latīņamerikā (Brazīlijā, Kolumbijā, Hondurasā, Meksikā, Puertoriko).

2.b fāzes pētījumā Dengvaxia vai kontroles vakcīnas saņemšanai randomizēja kopumā 4002 pētāmās personas vecumā no 4 līdz 11 gadiem neatkarīgi no iepriekš konstatētas denges vīrusa infekcijas. No šīm pētāmajām personām 3285 personas bija 6-11 gadus vecas (2184 vakcīnas grupā un 1101 kontroles grupā).

Divos pivotālos 3. fāzes pētījumos (CYD14 un CYD15) Dengvaxia vai placebo ievadīšanai kopumā randomizēja aptuveni 31 000 pētāmo personu vecumā no 2 līdz 16 gadiem neatkarīgi no iepriekš konstatētas denges vīrusa infekcijas. No šīm pētāmajām personām 19 107 pētāmās personas, kuras saņēma Dengvaxia (5193 pētāmās personas CYD14 pētījumā un 13914 pētāmās personas CYD15 pētījumā), un 9538 pētāmās personas, kuras saņēma placebo (2598 - CYD14 pētījumā un 6940 – CYD15 pētījumā), bija 6-16 gadus vecas.

CYD14 un CYD15 pētījuma sākumā denges vīrusa seroloģiskā izplatība kopējā populācijā pētījuma centros bija 52,8-81,1% CYD14 pētījumā (Āzijas-Klusā okeāna reģionā) un 55,7-92,7% CYD15 pētījumā (Latīņamerikā).

Efektivitāti vērtēja 25 mēnešu aktīvajā posmā, kurā uzraudzības mērķis bija pēc iespējas efektīvāk atklāt visus simptomātiskos viroloģiski apstiprināta denges drudža (VCD; *virologically-confirmed dengue*) gadījumus neatkarīgi no smaguma pakāpes. Simptomātiska denges drudža gadījumu aktīva atklāšana sākās pirmās injekcijas dienā un turpinājās 13 mēnešus pēc trešās injekcijas.

Salīdzināšanu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju simptomātisku VCD gadījumu sastopamību 12 mēnešu laikā, sākot no 28. dienas pēc trešās injekcijas, veica starp vakcīnas un kontroles grupu.

Pētnieciskas vakcīnas efektivitātes analīzes atbilstoši denges drudža seroloģiskajam statusam, izmantojot iekaisuma plankuma samazinājuma neitralizācijas testu (PRNT50) pētījumā sākumā (pirms pirmās injekcijas), veica imunogenitātes apakškopā pa 2000 pētāmām personām CYD14 un CYD15 pētījumā un 300 pētāmām personām CYD23 pētījumā. No 2580 šīs apakškopas 6-16 gadus vecajām pētāmajām personām (aptuveni 80%), kuras pētījuma sākumā bija seroloģiski pozitīvas attiecībā uz denges drudzi, 1729 pētāmās personas saņēma vakcīnu (656 pētāmās personas CYD14 pētījumā un 1073 pētāmās personas CYD15 pētījumā) un 851 pētāmā persona saņēma placebo (339 pētāmās

personas CYD14 pētījumā un 512 pētāmās personas CYD15 pētījumā) (skatīt arī apakšsadaļā “Imunogenitāte”).

Klīniskās efektivitātes dati par 6-16 gadus vecām pētāmām personām endēmiskos apvidos ar jebkādu seroloģisko statusu pētījuma sākumā

Dati par vakcīnas efektivitāti (VE) atbilstoši primārajam mērķa kritērijam (simptomātiski VCD gadījumi 25 mēnešos pēc pirmās devas) 6-16 gadus vecām pētāmām personām (ar jebkādu seroloģisko statusu pētījuma sākumā) CYD14, CYD15 un CYD23 pētījumos iekļauti **2. tabulā**.

2. tabula. VE pret simptomātiskiem jebkura no 4 serotipiem izraisītiem VCD gadījumiem 6-16 gadus vecām pētāmām personām 25 mēnešu laikā pēc pirmās devas (ar jebkādu seroloģisko statusu pētījuma sākumā)

	CYD14		CYD15		CYD23		Apvienotie dati CYD14+CYD15		Apvienotie dati** CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa
Gadījumi uz personādiem	166/10352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
VE % (95% TI)	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: pētāmo personu skaits katrā pētījumā

Gadījumi: tādu pētāmo personu skaits, kurām bijusi vismaz viena simptomātiska viroloģiski apstiprināta denges drudža epizode konkrētā periodā.

Persongadi: riska laika kopsumma (gados) pētāmajām personām pētījuma periodā.

TI: ticamības intervāls

*CYD14, 15 un 23 apvienotie rezultāti jāinterpretē piesardzīgi, jo denges drudža apstiprinājuma tests un akūtas febrilas slimības definīcija CYD14/15 un CYD23 ir atšķirīga.

Pētāmām personām vecumā no 6 līdz 16 gadiem Dengvaxia efektivitāte pret simptomātiskiem jebkura no 4 serotipiem izraisīta viroloģiski apstiprināta denges drudža (VCD) gadījumiem bija pierādīta visos trīs pētījumos — CYD14, CYD15 un CYD23 (skatīt **2. tabulu**).

Klīniskās efektivitātes dati par 6-16 gadus vecām pētāmajām personām endēmiskajos apvidos, kuras pētījuma sākumā bija seropozitīvas attiecībā uz denges vīrusu

VE pret simptomātiskiem VCD gadījumiem 6-16 gadus vecām pētāmajām personām

Vakcīnas efektivitāti (VE) raksturojošie rezultāti saskaņā ar pētnieciskās analīzes datiem par simptomātiskiem VCD gadījumiem, kas 6-16 gadus vecajām pētījuma sākumā seropozitīvajām pētāmajām personām bijuši 25 mēnešu laikā pēc pirmās devas, ir parādīti 3. tabulā, un attiecas uz pētījumu CYD14, CYD15 un CYD23 dalībnieku imunogenitātes vērtēšanas apakškopu.

3. tabula. VE pret simptomātiskiem jebkura no 4 serotipiem izraisītiem VCD gadījumiem 25 mēnešu laikā pēc pirmās devas 6-16 gadus vecām pētāmām personām (pētījuma sākumā attiecībā uz dengi seroloģiski pozitīvām)

	CYD14		CYD15		CYD23		Apvienotie dati CYD14+CYD15		Apvienotie dati * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa	Vakcīnas grupa	Kontroles grupa
Gadījumi uz persongadiem	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95% TI)	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: pētāmo personu skaits katrā pētījumā

Gadījumi: tādu pētāmo personu skaits, kurām ir vismaz viena simptomātiska viroloģiski apstiprināta dengi drudža epizode noteiktā periodā.

Persongadi: riska ietekmes laika kopsūma (gados) pētāmajām personām pētījuma periodā.

TI: ticamības intervāls.

NA: nav aprēķināts (gadījumu neesamība vakcīnas un kontroles grupā neļauj aprēķināt VE un TI).

* CYD14, 15 un 23 apvienotie rezultāti jāinterpretē piesardzīgi, jo dengi drudža apstiprinājuma tests un akūtas febrilas slimības definīcija CYD14/15 un CYD23 ir atšķirīga.

Kopējo vakcīnas efektivitāti (VE) nodrošināja 4 serotipi. Dati ir ierobežoti, jo informācija par sākotnējo imunitāti ir apkopota par nelielu skaitu pētāmo personu. 6-16 gadus vecām pētījuma sākumā seropozitīvām pētāmajām personām 25 mēnešu laikā pēc pirmās devas ievadīšanas VE pret simptomātisku 1. un 2. serotipa izraisītu simptomātisku VCD (attiecīgi 76,8 (46,1; 90,0) un 55,5 (-15,5; 82,8)) ir nosliece būt mazākai nekā pret 3. un 4. serotipa izraisītu simptomātisku VCD (attiecīgi 89,6 (63,7; 97,0) un 96,5 (73,4; 99,5)) (CYD14, CYD15 un CYD23 dalībnieku imunogenitātes vērtēšanas apakškopā).

Efektivitātei 6-8 gadus veciem bērniem ir nosliece būt mazākai nekā 9-16 gadus veciem bērniem.

VE pret VCD gadījumiem, kad nepieciešama hospitalizācija vai kuri ir smagi, 6-16 gadus vecām pētāmajām personām

Pētījuma sākumā attiecībā uz dengi drudzi seroloģiski pozitīvām 6-16 gadus vecām pētāmajām personām (imunogenitātes apakškopai) 25 mēnešu periodā pēc pirmās injekcijas ziņots par diviem klīniski smagiem VCD gadījumiem pētījumā CYD14 un vienu šādu gadījumu pētījumā CYD15. Vakcīnas grupā šādi gadījumi nebija konstatēti. Kontroles grupā ziņots par astoņiem VCD un hospitalizācijas gadījumiem salīdzinājumā ar vienu gadījumu vakcīnas grupā CYD14 pētījumā un diviem VCD un hospitalizācijas gadījumiem CYD15 pētījumā. Vakcīnas grupā šādi gadījumi nebija konstatēti. Šie dati nav pārliecinoši, jo imunogenitātes apakškopā gadījumu skaits bija mazs.

Efektivitāte ir vērtēta mēreni intensīvas endēmijas apvidos. Aizsardzības intensitāte nav ekstrapolējama uz citām epidemioloģiskajām situācijām.

Klīniskās efektivitātes dati par 17-45 gadus vecām pētāmajām personām endēmiskos apvidos

Klīniskās efektivitātes pētījums 17-45 gadus vecām endēmiskos apvidos dzīvojošām personām nav veikts. Vakcīnas klīniskā efektivitāte ir noteikta, pamatojoties uz imunogenitātes datu pārvešanu (skatīt turpmāk sadaļā Imunogenitātes dati par 18-45 gadus vecām pētāmajām personām endēmiskos apvidos).

Ilgtermiņa aizsardzība

Ierobežoti dati liecina, ka efektivitātei ir raksturīga nosliece ar laiku vājināties. Pēdējos 2 novērošanas gados (5. un 6. gadā) pēc pirmās devas ievadīšanas apvienotajā pētījumā CYD14 un CYD15 imunogenitātes vērtēšanas apakškopā 6-16 gadus vecām pētāmajām personām ar dengi vīrusa

infekciju anamnēzē vakcīnas efektivitāte pret simptomātisku VCD bija 14,6 % (95% TI -74,7; 58,3). Efektivitātes noturība var mainīties atkarībā no epidemioloģiskās situācijas.

Imunogenitāte

Aizsardzības imūnkorelācija nav noteikta. Klīniskās izstrādes laikā datus par imunogenitāti apkopoja kopumā par aptuveni 7262 pētāmām personām vecumā no 9 mēnešiem līdz 60 gadiem, kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas injekciju.

No šīm pētāmām personām kopumā 3498 pētāmās personas (6-45 g.v.) no endēmiskiem apvidiem un imunitāti pret denges vīrusu saņēma vismaz vienu Dengvaxia injekciju. Vairums pētāmo personu bija 6-17 gadus vecas (n= 2836).

Klīniskās izstrādes laikā neitralizējošo antivielu titrus katram serotipam noteica ar iekaisuma plankuma samazinājuma neitralizācijas testu (PRNT; *plaque reduction neutralization test*) un izteica kā ģeometrisko vidējo titru (GMT; *geometric mean titer*).

Turpmāk norādītajās tabulās denges drudža seroloģiskais statuss pētījuma sākumā (pirms pirmās injekcijas) bija definēts šādi:

- seropozitīva denges drudža reakcija, ja PRNT50 titrs ir ≥ 10 [1/dil] (apakšējā kvantitatīvas noteikšanas robeža, LLOQ) pret vismaz vienu serotipu;
- seronegatīva denges drudža reakcija, ja PRNT50 titrs ir zemāks par apakšējo kvantitatīvas noteikšanas robežu pret jebkuru no 4 serotipiem.

Imunogenitātes dati par 6-8 gadus vecām pētāmajām personām endēmiskajos apvidos

Pētījuma CYD14 sākumā un 28. dienā pēc 3. devas ievadīšanas 6-8 gadus vecajām pētāmajām personām novērotie GMT ir parādīti 4. tabulā.

4. tabula. Pētījumā CYD14 endēmiskajos apvidos 6-8 gadus vecajām attiecībā uz denges vīrusu seropozitīvajām pētāmajām personām novērotā imunogenitāte

Pētījums	N	1. serotips		2. serotips		3. serotips		4. serotips	
		GMT pirms 1. devas (95% TI)	GMT pēc 3. devas (95% TI)	GMT pirms 1. devas (95% TI)	GMT pēc 3. devas (95% TI)	GMT pirms 1. devas (95% TI)	GMT pēc 3. devas (95% TI)	GMT pirms 1. devas (95% TI)	GMT pēc 3. devas (95% TI)
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: tādu pētāmo personu skaits, kurām ir zināms antivielu titrs atbilstošam mērķa kritērijam.

Attiecībā uz denges drudzi seropozitīvas pētāmās personas ir pētāmās personas, kurām titrs pret vismaz vienu denges vīrusa serotipu pētījuma sākumā atbilst LLOQ vai pārsniedz to

95 % TI ticamības intervāls

CYD14: Indonēzija, Malaizija, Filipīnas, Taizeme, Vjetnama.

Imunogenitātes dati par 9-17 gadus vecām pētāmām personām endēmiskos apvidos

GMT pētījuma sākumā un 28 dienas pēc 3. devas 9-16 gadus vecām pētāmām personām CYD14 un CYD15 pētījumā norādīti 5. tabulā.

5. tabula. Imunogenitāte 9-16 gadus vecām attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvām pētāmām personām no endēmiskiem apvidiem CYD14 un CYD15 pētījumā

		1. serotips		2. serotips		3. serotips		4. serotips	
Pētījums	N	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)
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: tādu pētāmo personu skaits, kurām ir zināms antivielu titrs atbilstošam mērķa kritērijam.

Attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvas pētāmās personas ir pētāmās personas, kurām titrs pret vismaz vienu dengē vīrusa serotipu pētījuma sākumā atbilst LLOQ vai pārsniedz to

TI: ticamības intervāls

CYD14: Indonēzija, Malaizija, Filipīnas, Taizeme, Vjetnama.

CYD15: Brazīlija, Kolumbija, Honduras, Meksika, Puertoriko.

Imunogenitātes dati par 18-45 gadus vecām pētāmām personām endēmiskos apvidos

CYD dengē drudža vakcīnas galīgā sastāva imunogenitāti 18-45 gadus veciem pieaugušajiem endēmiskos apvidos vērtēja 3 pētījumos, kuri visi tika veikti Āzijas-Klusā okeāna reģionā (CYD22 Vjetnamā, CYD28 Singapūrā un CYD47 Indijā).

GMT pētījuma sākumā un 28 dienas pēc 3. devas 18-45 gadus vecām pētāmām personām norādīti 6. tabulā.

6. tabula. Imunogenitāte 18-45 gadus vecām attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvām pētāmām personām no endēmiskiem apvidiem

		1. serotips		2. serotips		3. serotips		4. serotips	
Pētījums	N	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)	GMT pirms 1. injekcijas (95% TI)	GMT pēc 3. injekcijas (95% TI)
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 (61,3; 106)	413 (331; 516)

N: tādu pētāmo personu skaits, kurām ir zināms antivielu titrs atbilstošam mērķa kritērijam.

Attiecībā uz dengē drudzi seropozitīvas pētāmās personas ir pētāmās personas, kurām titrs pret vismaz vienu dengē vīrusa serotipu pētījuma sākumā atbilst LLOQ vai pārsniedz to

TI: ticamības intervāls

CYD28: valsts ar mazu vīrusa endēmisko izplatību

CYD22: Vjetnama; CYD28: Singapūra; CYD47: Indija

Efektivitātes datu pārņemšanai tiek izmantoti iepriekš minētie pieejamie dati un kopējie rezultāti. Imunogenitātes dati, kas pieejami no 18-45 gadus veciem endēmiskos reģionos dzīvojošiem pieaugušajiem veiktajiem pētījumiem, liecina, ka CYD14 un CYD15 pētījumā GMT pēc 3. injekcijas pret katru serotipu pieaugušajiem kopumā ir augstāks nekā bērniem un pusaudžiem. Tādēļ pieaugušajiem endēmiskajos apvidos ir paredzama aizsardzība, lai gan reālā efektivitāte salīdzinājumā ar bērniem un pusaudžiem novēroto nav zināma.

Antivielu saglabāšanās ilgtermiņā

Pētījumos CYD14 un CYD15 6 gadus un vecākām pētāmajām personām GMT pēc 3. devas saglabājās pat 5 gadus. Piektajā gadā pēc 3. injekcijas GMT joprojām bija augstāks par to, kas tika novērots pirms vakcinācijas, lai gan salīdzinājumā ar GMT pēc 3. devas ievadīšanas GMT pret visiem 4 serotipiem bija pazeminājies. GMT līmenis ir atkarīgs no vecuma un denges seroloģiskā statusa pētījuma sākumā.

Pētījumos CYD63, CYD64 un CYD65 revakcinācijas devas efektivitāte tika vērtēta endēmiskajos apvidos dzīvojošām 9-50 gadus vecām pētāmajām personām. Pēc revakcinācijas vai nu netika novērota neitralizējošo antivielu titra paaugstināšanās vai arī tā bija mērena. Revakcinācijas devas efektivitāte atšķiras gan dažādos pētījumos, gan atkarībā no vīrusa serotipa. Tas, kādēļ pēc revakcinācijas ar Dengvaxia tās efektivitāte nav novērojama vai ir ierobežota, vērtējot pēc darbības mehānisma un klīniskās ietekmes, joprojām nav saprasts.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētikas pētījumi ar Dengvaxia nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, kas ietver vietējās panesamības vērtējumu, un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Neurovirulences pētījums liecina, ka CYD denges drudža vakcīna nav neirotoksiska.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Neaizvietojamās aminoskābes, tai skaitā fenilalanīns

Aizvietojamās aminoskābes

Arginīna hidrohlorīds

Saharozē

Trehalozes dihidrāts

Sorbīts (E420)

Trometamols

Urīnviela

Sāļsskābe un nātrijs hidroksīds pH regulēšanai

Šķīdinātājs

Nātrijs hlorīds

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Dengvaxia nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām vakcīnām vai zālēm.

6.3. Derīguma termiņš

3 gadi

Pēc sagatavošanas ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju Dengvaxia jāglabā ledusskapī (2°C-8°C) un jāizlieto 6 stundu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc Dengvaxia sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

- Pulveris (5 devas) flakonā (1. hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (halobutils) un noņemamu vāciņu (alumīnijs, polipropilēns) + 2,5 ml šķīdinātāja flakonā (1. hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (halobutils) un noņemamu vāciņu (alumīnijs, polipropilēns).

Iepakojumā pa 5.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Jāizvairās no saskares ar dezinfekcijas līdzekļiem, jo tie var inaktivēt vakcīnas sastāvā esošos vīrusus.

Dengvaxia pirms ievadīšanas ir jāpagatavo.

Dengvaxia sagatavo, ar sterilu šļirci un adatu ievadot 5 devu liofilizētā pulvera flakonā ar vidēji brūnu noņemamo vāciņu visu 5 devu flakonā ar tumši pelēku noņemamo vāciņu esošo šķīdinātāja (0,9% nātrija hlorīda šķīduma) daudzumu.

1. Lai pārnestu šķīdinātāju, izmantojiet sterilu šļirci un adatu.
2. Pārnesiet visu šķīdinātāja flakona (kuram ir tumši pelēks noņemams vāciņš) saturu uz pulvera flakonu (kuram ir vidēji brūns noņemams vāciņš).
3. Maigi pagroziet, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis.

Suspensija pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda. Pēc sagatavošanas Dengvaxia ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums, kas var saturēt baltas vai caurspīdīgas (endogēnas izcelsmes) daļiņas.

Pēc pilnīgas izšķīdināšanas sagatavotās suspensijas 0,5 ml devu ievielk tajā pašā šļircē. Lai paņemtu katru no 5 devām, jāizmanto jauna sterila šļirce un adata. Ieteicams izmantot 23G vai 25G izmēra adatu.

Pirms katras injekcijas sagatavotā suspensija vēlreiz maigi jāpasvārsta.

Pēc sagatavošanas ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju Dengvaxia jāizlieto 6 stundu laikā.

Daļēji izmantotie flakoni jāglabā 2°C-8°C temperatūrā (ledusskapī) un jāsargā no gaismas.

Atlikušās vakcīnas devas jāiznīcina imunizācijas sesijas noslēgumā vai 6 stundu laikā pēc sagatavošanas – atkarībā no tā, kas ir agrāk.

Daļēji izlietots daudzdevu flakons nekavējoties jāiznīcina šādos gadījumos:

- deva nav paņemta sterilā veidā;
- katras iepriekšējās devas sagatavošanai vai atvilkšanai nav izmantota jauna sterila šļirce un adata;
- aizdomas par daļēji izlietotā flakona kontamināciju;
- redzamas kontaminācijas pazīmes, piemēram, izskata pārmaiņas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējiem noteikumiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1338/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 12. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 11. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
[http /www,ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

II PIELIKUMS

- A. **BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. **IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. **CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

- **Oficiāla sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucēs datumu *un* periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Dengvaxia laišanas tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) katrā dalībvalstī ar valsts kompetento iestādi jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, kā arī par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkādiem citiem programmas aspektiem.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kuras tirgū ir pieejama Dengvaxia, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu lietot Dengvaxia, ir piekļuve šādiem izglītojošiem materiāliem vai arī tie ir viņiem izsniegti:

- ārstiem paredzēts izglītojošais materiāls.

Ārstiem paredzētajā izglītojošā materiālā jābūt iekļautam:

- zāļu aprakstam;
- norādījumiem veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumiem veselības aprūpes speciālistiem jāietver šādi svarīgākie elementi:

- iepriekš ar denges vīrusu neinficētiem indivīdiem pēc vakcinācijas ir palielināts smaga un/vai slimnīcā ārstējama denges drudža risks;
- veselības aprūpes speciālistiem pirms vakcinācijas ir jādokumentē iepriekš bijusi denges vīrusa infekcija, kas jānovērtē pēc laboratoriski apstiprinātiem anamnētiskiem denges drudža datiem vai veicot seroloģisku pārbaudi;
- veselības aprūpes speciālistiem jāzina, ka viņu izmantotajai pārbaudei ir jābūt atbilstošai specifiskuma un krusteniskās reaktivitātes ziņā, ņemot vērā vietējo slimības epidemioloģisko situāciju;
- veselības aprūpes speciālistiem ir jābūt informētiem par denges drudža agrīnajām brīdinājuma pazīmēm.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Pulveris (1 deva) flakonā + 0,5 ml šķīdinātāja pilnšļircē un 2 atsevišķas adatas.
Pulveris (1 deva) flakonā + 0,5 ml šķīdinātāja pilnšļircē.
Iepakojumā pa 1 vai 10.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dengvaxia, pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai pilnšļircē
denges drudža tetravalenta vakcīna (dzīva, novājināta)
Vaccinum febris dengue tetravalent (vivum, attenuatum)

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

Pēc sagatavošanas viena deva (0,5 ml) satur 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀ katra (1., 2., 3. un 4.) serotipa
himēriskā dzeltenā drudža denges vīrusa (dzīva, novājināta).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Pulveris: neaizvietojamās aminoskābes, tai skaitā fenilalanīns, aizvietojamās aminoskābes, arginīna
hidrohlorīds, saharoze, trehalozes dihidrāts, sorbīts, trometamols, urīnviela, sālsskābe un nātrijs
hidroksīds.

Šķīdinātājs: nātrijs hlorīds (0,4%), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris (1 deva) flakonā + 0,5 ml šķīdinātāja pilnšļircē un 2 atsevišķas adatas.
Pulveris (1 deva) flakonā + 0,5 ml šķīdinātāja pilnšļircē.

Iepakojumā pa 1 vai 10

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai pēc sagatavošanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un norādījumus par sagatavošanu.
Izšķīdiniet Dengvaxia pievienotajā šķīdinātājā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt. Sargāt no gaismas.
Pēc sagatavošanas lietot nekavējoties.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
Dengvaxia - pulveris (1 deva) flakonā**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Dengvaxia, pulveris injekcijām
denges drudža tetravalenta vakcīna (dzīva, novājināta)
Vaccinum febris dengue tetravalent (vivum, attenuatum)
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 deva
1D

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Dengvaxia - šķīdinātājs pilnšļircē (0,5 ml)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs Dengvaxia šķīdināšanai
NaCl (0,4%)

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 deva - 0,5 ml
1D

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Dengvaxia – pulveris (5 devas) flakonā + 2,5 ml šķīdinātāja flakonā.
Iepakojumā pa 5

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dengvaxia, pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai daudzdevu iepakojumos denges drudža tetravalenta vakcīna (dzīva, novājināta)
Vaccinum febris dengue tetravalent (vivum, attenuatum)

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

Pēc sagatavošanas viena deva (0,5 ml) satur 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀ katra (1., 2., 3. un 4.) serotipa himēriskā dzeltenā drudža denges vīrusa (dzīva, novājināta).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Pulveris: neaizvietojamās aminoskābes, tai skaitā fenilalanīns, aizvietojamās aminoskābes, arginīna hidrohlorīds, saharoze, trehalozes dihidrāts, sorbīts, trometamols, urīnviela, sālsskābe un nātrijs hidroksīds.

Šķīdinātājs: nātrijs hlorīds (0,9%), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris (5 devas) flakonā + 2,5 ml šķīdinātāja flakonā
Iepakojumā pa 5.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai pēc sagatavošanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un norādījumus par sagatavošanu.

Izšķīdiniet Dengvaxia pievienotajā šķīdinātājā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt. Sargāt no gaismas.

Pēc sagatavošanas izlietot 6 stundu laikā, ja tiek uzglabāta 2°C– 8°C temperatūrā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1338/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Dengvaxia - pulveris (5 devas) flakonā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Dengvaxia, pulveris injekcijām
denges drudža tetravalenta vakcīna (dzīva, novājināta)
Vaccinum febris dengue tetravalent (vivum, attenuatum)
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 devas
5D

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Dengvaxia - šķīdinātājs flakonā (2,5 ml)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs Dengvaxia šķīdināšanai
NaCl (0,9%)

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 devas - 2,5 ml
5D

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Dengvaxia, pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai pilnšļircē denges drudža tetraivalenta vakcīna (dzīva, novājināta) *Vaccinum febris dengue tetravalent (vivum, attenuatum)*

Pirms Jūsu vai Jūsu bērna vakcinācijas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šī vakcīna ir parakstīta tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet to citiem.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Dengvaxia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dengvaxia lietošanas Jums vai Jūsu bērnam
3. Kā lietot Dengvaxia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dengvaxia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dengvaxia un kādam nolūkam to lieto

Dengvaxia ir vakcīna. To lieto, lai palīdzētu pasargāt Jūs vai Jūsu bērnu no denges drudža, ko izraisa 1., 2., 3. un 4. serotipa denges vīruss. Tā satur šo 4 vīrusa paveidu novājinātas versijas, lai tās nespētu izraisīt slimību.

Dengvaxia ievada endēmiskos apvidos dzīvojošiem pieaugušajiem, jauniešiem un bērniem (vecumā no 6 līdz 45 gadiem), kuriem iepriekš bijusi testējot apstiprināta denges vīrusa infekcija (skatīt arī 2. un 3. punktu).

Dengvaxia jālieto saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem.

Kā vakcīna darbojas

Dengvaxia stimulē organisma dabiskos aizsargspēkus (imūnsistēmu), lai tie veidotu antivielas, kas palīdzēs nodrošināt aizsardzību pret denges drudzi izraisošiem vīrusiem, ja nākotnē organisms ar tiem saskartos.

Kas ir denges vīruss un denges drudzis?

Denges drudzis ir vīrusu infekcija, kas izplatās ar inficētu *Aedes* odu kodumu starpniecību. Vīruss no inficētās personas var tikt nodots citiem cilvēkiem ar odu kodumiem aptuveni 4-5 (ne vairāk kā 12) dienas pēc pirmo simptomu rašanās. Denges drudzis netiek nodots tiešā veidā no viena cilvēka otram.

Denges drudzis izraisa tādus simptomus kā drudzis, galvassāpes, sāpes aiz acu āboliem, muskuļu un locītavu sāpes, slikta dūša, vemšana, palielināti limfmezgli vai ādas izsitumi. Simptomi parasti ilgst 2-7 dienas. Jums var būt denges drudzis, bet nebūt simptomu ("asimptomātiska" slimība).

Dažkārt denges drudzis var būt tik smags, ka Jums ir jādodas uz slimnīcu, un retos gadījumos tas var izraisīt nāvi. Smaga denges drudža gadījumā var būt stiprs drudzis un kāds no šiem simptomiem: stipras sāpes vēderā, pastāvīga slikta dūša (vemšana), ātra elpošana, stipra asiņošana, kuņģa asiņošana, smaganu asiņošana, nogurums, nemiers, koma, krampji un orgānu mazspēja.

2. Kas Jums jāzina pirms Dengvaxia lietošanas Jums vai Jūsu bērnam

Lai pārliecinātos, ka Dengvaxia ir piemērota Jums vai Jūsu bērnam, ir svarīgi pastāstīt ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja kaut kas no turpmāk minētā attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu. Ja Jūs kaut ko nesaprotat, lūdziet, lai ārsts, farmaceits vai medmāsa to izskaidro.

Dengvaxia Jums vai Jūsu bērnam nedrīkst ievadīt šādos gadījumos

- Jums ir alerģija pret aktīvajām vielām vai kādu citu (6. punktā minēto) Dengvaxia sastāvdaļu;
- ir bijusi alerģiska reakcija pēc Dengvaxia ievadīšanas iepriekš; alerģiskas reakcijas pazīmes var būt niezoši izsitumi, elpas trūkums, kā arī sejas un mēles pietūkums;
- ir vāja imūnsistēma (organisma dabiskie aizsargspēki). Tas var būt saistīts ar ģenētisku defektu vai HIV infekciju;
- ja tiek lietotas imūnsistēmu ietekmējošas zāles (piemēram, lielas kortikosteroīdu devas vai ķīmijterapija). Ārsts Jums neievadīs Dengvaxia, kamēr nebūs pagājušas 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas;
- grūtniecības un barošanas ar krūti periodā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja iepriekš nav bijusi denges vīrusa infekcija, vakcinācija var radīt palielinātu smagāka denges drudža risku. Tādēļ, ja Jums vēlāk iekodīs ar denges vīrusu inficēts odu, var būt nepieciešama hospitalizācija. Pirms Dengvaxia lietošanas Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa pārbaudīs, vai Jūs kādreiz esat bijis vai Jūsu bērns kādreiz ir bijis inficēts ar denges vīrusu, un informēs Jūs, ja Jums jāveic pārbaude.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai pirms Dengvaxia lietošanas, ja Jums vai Jūsu bērnam:

- ir viegls līdz stiprs drudzis vai akūta slimība. Dengvaxia Jums vai Jūsu bērnam ievadīs tikai pēc atveseļošanās;
- kādreiz ir bijuši veselības traucējumi pēc vakcīnas ievadīšanas. Ārsts rūpīgi izvērtēs vakcinācijas radīto risku un ieguvumus;
- kādreiz ir bijis ģībonis pēc injekcijas. Pēc vai pat pirms dūriena ar adatu (lielākoties jauniem cilvēkiem) ir iespējams ģībonis un dažkārt kritieni;
- ir bijusi kāda alerģiska reakcija pret lateksu. Pilnšļirces vāciņš satur dabiskā kaučuka lateksa atvasinājumu, kas var izraisīt alerģisku reakciju.

Ceļotāji

Vakcinācija netiek ieteikta, ja Jūs nekad neesat dzīvojis apvidū, kurā regulāri ir sastopama denges vīrusa infekcija, un plānojat tikai reizēm doties uz apvidu, kurā regulāri sastopami denges vīrusa infekcijas gadījumi.

Svarīga informācija par nodrošināto aizsardzību

Tāpat kā jebkura vakcīna, Dengvaxia var nepasargāt visas vakcinētās personas. Jums jāturpina sargāt sevi no odu kodumiem pat pēc vakcinācijas.

Pēc vakcinācijas Jums jākonsultējas ar ārstu, ja Jums vai Jūsu bērnam varētu būt denges vīrusa infekcija un rodas kāds no šiem simptomiem: stiprs drudzis, stipras sāpes vēderā, pastāvīga vemšana, ātra elpošana, smaganu asiņošana, nogurums, nemiers un asins piejaukums atvemtajām masām.

Papildu piesardzības pasākumi

Jums jāveic piesardzības pasākumi, lai novērstu odu kodumus. Tas ietver kukaiņus atbaidošu līdzekļu lietošanu, aizsargājoša apģērba valkāšanu un pretodu tīklu izmantošanu.

Jaunāki bērni

Neievadiet vakcīnu bērniem līdz 6 gadu vecumam, jo Dengvaxia drošums un efektivitāte nav pierādīta.

Citas zāles vai vakcīnas un Dengvaxia

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm vai vakcīnām, kuras Jūs vai Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles, kas ietekmē Jūsu organisma dabiskos aizsargspēkus (imūnsistēmu), piemēram, lielas kortikosteroīdu devas vai ķīmijterapiju. Šajā gadījumā ārsts Jums Dengvaxia ievadīs ne ātrāk kā 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jo Dengvaxia iedarbība var nebūt tik laba;
- zāles, kuras sauc par “imūnglobulīniem” vai imūnglobulīnus saturošus asins preparātus, piemēram, asinis vai plazmu. Šajā gadījumā ārsts Jums Dengvaxia ievadīs ne ātrāk kā 6 nedēļas un vēlams pat 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jo Dengvaxia iedarbība var nebūt tik laba.

Dengvaxia var ievadīt vienā laikā ar difterijas, stingumkrampju, garā klepus vai rekombinēto cilvēka papilomas vīrusa vakcīnu. Ja vienā laikā tiek ievadītas vairākas vakcīnas, tās jāinjicē dažādās vietās.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Neizmantojiet Dengvaxia, ja Jūs esat vai Jūsu meita ir grūtniece vai baro bērnu ar krūti. Ja Jūs esat vai Jūsu meita ir:

- reproduktīvā vecumā, ir jālieto efektīva kontracepcija, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās vismaz vienu mēnesi pēc katras Dengvaxia devas ievadīšanas;
- ja domājat, ka Jums vai Jūsu meitai varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Dengvaxia lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dengvaxia nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Dengvaxia satur fenilalanīnu, nātriju un sorbītu

Dengvaxia satur 41 mikrogramu fenilalanīna katrā 0,5 ml devā. Fenilalanīns var būt kaitīgs, ja Jums ir fenilketonūrija (FKU), kas ir reta ģenētiska slimība, kuras gadījumā fenilalanīns uzkrājas, jo organisms nevar to pareizi izvadīt.

Dengvaxia satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,5 ml devā, - būtībā tā ir “nātriju nesaturoša”.

Dengvaxia satur 9,38 miligramus sorbīta katrā 0,5 ml devā.

3. Kā lietot Dengvaxia

Iepriekš bijušai denges vīrusa infekcijai jābūt apstiprinātai ar testēšanas rezultātiem, kas dokumentēti slimības vēsturē vai iegūti pirms vakcinācijas.

Dengvaxia ievada Jūsu ārsts vai medmāsa zemādas (subkutānas) injekcijas veidā augšdelmā. To nedrīkst injicēt asinsvadā.

Jūs vai Jūsu bērns saņemsiet 3 injekcijas pa 0,5 ml — vienu ik pēc 6 mēnešiem.

- Pirmo injekciju ievadīs izvēlētā vai iepļānotā datumā.
- Otrā injekcija 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas.
- Trešā injekcija 6 mēnešus pēc otrās injekcijas.

Dengvaxia jālieto saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem.

Norādījumi ārstiem un veselības aprūpes speciālistiem par vakcīnas sagatavošanu iekļauti instrukcijas beigās.

Ja Jūs vai Jūsu bērns aizmirstat par Dengvaxia injekciju

- Ja Jūs vai Jūsu bērns aizmirst par plānoto injekciju, ārsts pieņems lēmumu, kad veikt izlaisto injekciju. Svarīgi, lai Jūs vai Jūsu bērns ievērotu ārsta, farmaceita vai medmāsas sniegtos norādījumus par turpmākām injekcijām.
- Ja esat aizmirsis vai nevarat ierasties plānotajā laikā, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šīs vakcīnas lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Dengvaxia var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagas alerģiskas (anafilaktiskas) reakcijas

Ja kāds no šiem simptomiem rodas pēc tam, kad esat atstājis vietu, kur Jums vai Jūsu bērnam veica injekciju, **nekavējoties sazinieties ar ārstu:**

- apgrūtināta elpošana;
- zilgana mēle vai lūpas;
- izsitumi;
- sejas vai rīkles pietūkums;
- zems asinsspiediens, kas izraisa reiboni vai ģīboni;
- pēkšņa un nopietna saslimšanas sajūta vai slikta pašsajūta vienlaicīgi ar asinsspiediena pazemināšanos, kas izraisa reiboni un samaņas zudumu, ar elpošanas traucējumiem saistītu sirdsdarbības paātrināšanos.

Šīs pazīmes vai simptomi (anafilaktiskas reakcijas) parasti rodas neilgi pēc injekcijas ievadīšanas un laikā, kamēr Jūs vai Jūsu bērns vēl atrodas klīnikā vai ārsta prakses vietā. Ļoti reti tie var rasties pēc jebkuras vakcīnas ievadīšanas (līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

Citas smagas reakcijas

Dažiem cilvēkiem, kuri pirms vakcinācijas nav bijuši inficēti ar denges vīrusu, var būt palielināts smagāka, slimnīcā ārstējama denges drudža risks, ja viņiem vēlāk iekož ar denges vīrusu inficēts ods. Šis risks galvenokārt sāk palielināties trešajā gadā pēc pirmās injekcijas.

Citas blakusparādības

Turpmāk minētās blakusparādības pētījumu laikā radās bērniem, jauniešiem un pieaugušajiem. Lielākā daļa blakusparādību radās 3 dienu laikā pēc Dengvaxia injekcijas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- muskuļu sāpes (mialģija);
- vispārēji slikta pašsajūta (savārgums);
- vājums (astēnija);
- reakcijas injekcijas vietā: sāpes un apsārtums (eritēma);
- drudzis.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā: asinsizplūdums (hematoma), pietūkums un nieze.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- deguna vai rīkles (augšējo elpceļu) infekcijas;
- sāpes vai pietūkums degunā vai rīklē (nazofaringīts);
- reibonis;
- rīkles iekaisums (sāpes mutes dobumā un rīklē);
- klepus;
- slikta dūša;

- vemšana;
- izsitumi (uz ādas);
- kakla sāpes;
- drebuļi;
- ādas sacietējums injekcijas vietā;
- asiņošana injekcijas vietā.

Ļoti reti (var skart ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas.

Papildu blakusparādības pieaugušajiem

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- limfmezglu palielināšanās (limfadenopātija);
- sausa mute;
- locītavu sāpes (artralģija);
- siltuma sajūta injekcijas vietā;
- nespēks.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem (no 6 līdz 17 gadu vecumam, ieskaitot)

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- iesnas (rinoreja);
- niezoši izsitumi (nātrene).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dengvaxia

Uzglabāt Dengvaxia bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Dengvaxia pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasadēt.

Uzglabāt vakcīnu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pēc sajaukšanas (sagatavošanas) ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju vakcīna jālieto nekavējoties.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dengvaxia satur

- Pēc sagatavošanas viena deva (0,5 ml) satur 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀* katra (1., 2., 3. un 4.) serotipa himēriskā dzeltenā drudža dengas vīrusa (dzīva, novājināta).
* CCID₅₀: deva, kas inficē 50% šūnu kultūras.
** Iegūts Vero šūnās, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju. Šī vakcīna satur ģenētiski modificētus organismus (ĢMO).
- Citas sastāvdaļas ir neaizvietojamās aminoskābes, tai skaitā fenilalanīns, aizvietojamās aminoskābes, arginīna hidrohlorīds, saharoze, trehalozes dihidrāts, sorbīts (E420), trometamols, urīnviela, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, sālskābe un nātrija hidroksīds pH regulēšanai.

Dengvaxia ārējais izskats un iepakojums

Dengvaxia ir pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai. Dengvaxia tiek piegādāta kā pulveris vienas devas flakonā un šķīdinātājs vienas devas pilnšļircē (0,5 ml) ar 2 atsevišķām adatām vai bez adatas. Pulveris un šķīdinātājs pirms lietošanas ir jāsamaisa kopā.

Dengvaxia ir pieejama iepakojumos pa 1 vai 10. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Pulveris ir balts, viendabīgs, liofilizēts pulveris, kas var būt pielipis flakona pamatnei (var būt gredzena formas masa).

Šķīdinātājs (0,4% nātrija hlorīda šķīdums) ir caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums.

Pēc sagatavošanas ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju Dengvaxia ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums, kas var saturēt baltas vai caurspīdīgas daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francija

Ražotājs:

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

vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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) 54sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel : +44 (0) 800 035 2525

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta [{MM/GGGG}].

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

- Tāpat kā lietojot citas injicējamas vakcīnas, vienmēr viegli pieejamai jābūt atbilstošai medicīniskai ārstēšanai un uzraudzībai gadījumam, ja pēc Dengvaxia ievadīšanas rodas anafilaktiska reakcija.
- Dengvaxia nedrīkst samaisīt vienā šļircē kopā ar citām zālēm.
- Dengvaxia nekādā gadījumā nedrīkst injicēt intravaskulāri.
- Imunizācija jāveic subkutānas (s.c.) injekcijas veidā, vislabāk augšdelmā deltveida muskuļa apvidū.
- Kā psiholoģiska atbildes reakcija uz injekciju ar adatu pēc vai pat pirms vakcinācijas var rasties sinkope (ģībonis). Jāveic pasākumi, lai novērstu savainošanos krišanas gadījumā un ārstētu sinkopi.

Sagatavošana un rīcība ar vienas devas iepakojumu

Dengvaxia pirms ievadīšanas ir jāpagatavo.

Dengvaxia sagatavo, ievadot liofilizētā pulvera flakonā ar dzeltenīgi zaļo noņemamo vāciņu visu ar zilo krāsu marķētajā pilnšļircē esošo šķīdinātāju (0,4% nātrija hlorīda šķīduma) daudzumu.

1. Lai pārnestu šķīdinātāju, pievienojiet pilnšļircei sterilu adatu. Pie šļirces stingri jāpiestiprina adata, to pagriežot par ceturtdaļapgriezieni.
2. Pārnēsiet visu pilnšļirces saturu uz pulvera flakonu.
3. Maigi pagroziet, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis.

Suspensija pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda. Pēc sagatavošanas Dengvaxia ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums, kas var saturēt baltas vai caurspīdīgas (endogēnas izcelsmes) daļiņas.

Pēc pilnīgas izšķīdināšanas sagatavotās suspensijas 0,5 ml devu ievielk tajā pašā šļircē. Lai veiktu injekciju, šļircei jāpievieno jauna sterila adata.

Jāizvairās no saskares ar dezinfekcijas līdzekļiem, jo tie var inaktivēt vakcīnas sastāvā esošos vīrusus.

Pēc sagatavošanas ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju Dengvaxia jālieto nekavējoties.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējiem noteikumiem.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Dengvaxia, pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai daudzdevu iepakojumos
denges drudža tetravalenta vakcīna (dzīva, novājināta)
Vaccinum febris dengue tetravalent (vivum, attenuatum)

Pirms Jūsu vai Jūsu bērna vakcinācijas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šī vakcīna ir parakstīta tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet to citiem.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Dengvaxia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dengvaxia lietošanas Jums vai Jūsu bērnam
3. Kā lietot Dengvaxia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dengvaxia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dengvaxia un kādam nolūkam to lieto

Dengvaxia ir vakcīna. To lieto, lai palīdzētu pasargāt Jūs vai Jūsu bērnu no denges drudža, ko izraisa 1., 2., 3. un 4. serotipa denges vīruss. Tā satur šo 4 vīrusa paveidu novājinātas versijas, lai tās nespētu izraisīt slimību.

Dengvaxia ievada endēmiskos apvidos dzīvojošiem pieaugušajiem, jauniešiem un bērniem (vecumā no 6 līdz 45 gadiem), kuriem iepriekš bijusi testējot apstiprināta denges vīrusa infekcija (skatīt arī 2. un 3. punktu).

Dengvaxia jālieto saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem.

Kā vakcīna darbojas

Dengvaxia stimulē organisma dabiskos aizsargspēkus (imūnsistēmu), lai tie veidotu antivielas, kas palīdzēs nodrošināt aizsardzību pret denges drudzi izraisošiem vīrusiem, ja nākotnē organisms ar tiem saskartos.

Kas ir denges vīruss un denges drudzis?

Denges drudzis ir vīrusu infekcija, kas izplatās ar inficētu *Aedes* odu kodumu starpniecību. Vīruss no inficētās personas var tikt nodots citiem cilvēkiem ar odu kodumiem aptuveni 4-5 (ne vairāk kā 12) dienas pēc pirmo simptomu rašanās. Denges drudzis netiek nodots tiešā veidā no viena cilvēka otram.

Denges drudzis izraisa tāds simptomus kā drudzis, galvassāpes, sāpes aiz acu āboliem, muskuļu un locītavu sāpes, slikta dūša, vemšana, palielināti limfmezgli vai ādas izsitumi. Simptomi parasti ilgst 2-7 dienas. Jums var būt denges drudzis, bet nebūt simptomu ("simptomātiska" slimība).

Dažkārt denges drudzis var būt tik smags, ka Jums ir jādodas uz slimnīcu, un retos gadījumos tas var izraisīt nāvi. Smaga denges drudža gadījumā var būt stiprs drudzis un kāds no šiem simptomiem: stipras sāpes vēderā, pastāvīga slikta dūša (vemšana), ātra elpošana, stipra asiņošana, kuņģa asiņošana, smaganu asiņošana, nogurums, nemiers, koma, krampji un orgānu mazspēja.

2. Kas Jums jāzina pirms Dengvaxia lietošanas Jums vai Jūsu bērnam

Lai pārliecinātos, ka Dengvaxia ir piemērota Jums vai Jūsu bērnam, ir svarīgi pastāstīt ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja kaut kas no turpmāk minētā attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu. Ja Jūs kaut ko nesaprotat, lūdziet, lai ārsts, farmaceits vai medmāsa to izskaidro.

Dengvaxia Jums vai Jūsu bērnam nedrīkst ievadīt šādos gadījumos

- Jums ir alerģija pret aktīvajām vielām vai kādu citu (6. punktā minēto) Dengvaxia sastāvdaļu;
- ir bijusi alerģiska reakcija pēc Dengvaxia ievadīšanas iepriekš; alerģiskas reakcijas pazīmes var būt niezoši izsitumi, elpas trūkums, kā arī sejas un mēles pietūkums;
- ir vāja imūnsistēma (organisma dabiskie aizsargspēki). Tas var būt saistīts ar ģenētisku defektu vai HIV infekciju;
- ja tiek lietotas imūnsistēmu ietekmējošas zāles (piemēram, lielas kortikosteroīdu devas vai ķīmijterapija). Ārsts Jums neievadīs Dengvaxia, kamēr nebūs pagājušas 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas;
- grūtniecības un barošanas ar krūti periodā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja iepriekš nav bijusi denges vīrusa infekcija, vakcinācija var radīt palielinātu smagāka denges drudža risku. Tādēļ, ja Jums vēlāk iekodīs ar denges vīrusu inficēts ods, var būt nepieciešama hospitalizācija. Pirms Dengvaxia lietošanas Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa pārbaudīs, vai Jūs kādreiz esat bijis vai Jūsu bērns kādreiz ir bijis inficēts ar denges vīrusu, un informēs Jūs, ja Jums jāveic pārbaude.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai pirms Dengvaxia lietošanas, ja Jums vai Jūsu bērnam:

- ir viegls līdz stiprs drudzis vai akūta slimība. Dengvaxia Jums vai Jūsu bērnam ievadīs tikai pēc atveseļošanās;
- kādreiz ir bijuši veselības traucējumi pēc vakcīnas ievadīšanas. Ārsts rūpīgi izvērtēs vakcinācijas radīto risku un ieguvumus;
- kādreiz ir bijis ģībonis pēc injekcijas. Pēc vai pat pirms dūriena ar adatu (lielākoties jauniem cilvēkiem) ir iespējams ģībonis un dažkārt kritieni.

Ceļotāji

Vakcinācija netiek ieteikta, ja Jūs nekad neesat dzīvojis apvidū, kurā regulāri ir sastopama denges vīrusa infekcija, un plānojat tikai reizēm doties uz apvidu, kurā regulāri sastopami denges vīrusa infekcijas gadījumi.

Svarīga informācija par nodrošināto aizsardzību

Tāpat kā jebkura vakcīna, Dengvaxia var nepasargāt visas vakcinētās personas. Jums jāturpina sargāt sevi no odu kodumiem pat pēc vakcinācijas.

Pēc vakcinācijas Jums jākonsultējas ar ārstu, ja Jums vai Jūsu bērnam varētu būt denges vīrusa infekcija un rodas kāds no šiem simptomiem: stiprs drudzis, stipras sāpes vēderā, pastāvīga vemšana, ātra elpošana, smaganu asiņošana, nogurums, nemiers un asins piejaukums atvemtajām masām.

Papildu piesardzības pasākumi

Jums jāveic piesardzības pasākumi, lai novērstu odu kodumus. Tas ietver kukaiņus atbaidošu līdzekļu lietošanu, aizsargājoša apģērba valkāšanu un pretodu tīklu izmantošanu.

Jaunāki bērni

Neievadiet vakcīnu bērniem līdz 6 gadu vecumam, jo Dengvaxia drošums un efektivitāte nav pierādīta.

Citas zāles vai vakcīnas un Dengvaxia

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm vai vakcīnām, kuras Jūs vai Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles, kas ietekmē Jūsu organisma dabiskos aizsargspēkus (imūnsistēmu), piemēram, lielas kortikosteroīdu devas vai ķīmijterapiju. Šajā gadījumā ārsts Jums Dengvaxia ievadīs ne ātrāk kā 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jo Dengvaxia iedarbība var nebūt tik laba;
- zāles, kuras sauc par "imūnglobulīniem" vai imūnglobulīnus saturošus asins preparātus, piemēram, asinis vai plazmu. Šajā gadījumā ārsts Jums Dengvaxia ievadīs ne ātrāk kā 6 nedēļas un vēlams pat 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jo Dengvaxia iedarbība var nebūt tik laba.

Dengvaxia var ievadīt vienā laikā ar difterijas, stingumkrampju, garā klepus vai rekombinēto cilvēka papilomas vīrusa vakcīnu. Ja vienā laikā tiek ievadītas vairākas vakcīnas, tās jāinjicē dažādās vietās.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Neizmantojiet Dengvaxia, ja Jūs esat vai Jūsu meita ir grūtniece vai baro bērnu ar krūti. Ja Jūs esat vai Jūsu meita ir:

- reproduktīvā vecumā, ir jālieto efektīva kontracepcija, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās vismaz vienu mēnesi pēc katras Dengvaxia devas ievadīšanas;
- ja domājat, ka Jums vai Jūsu meitai varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Dengvaxia lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dengvaxia nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Dengvaxia satur fenilalanīnu, nātriju un sorbītu

Dengvaxia satur 8 mikrogramus fenilalanīna katrā 0,5 ml devā. Fenilalanīns var būt kaitīgs, ja Jums ir fenilketonūrija (FKU), kas ir reta ģenētiska slimība, kuras gadījumā fenilalanīns uzkrājas, jo organisms nevar to pareizi izvadīt.

Dengvaxia satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,5 ml devā, - būtībā tā ir "nātriju nesaturoša".

Dengvaxia satur 1,76 miligramus sorbīta katrā 0,5 ml devā.

3. Kā lietot Dengvaxia

Iepriekš bijušai denges vīrusa infekcijai jābūt apstiprinātai ar testēšanas rezultātiem, kas dokumentēti slimības vēsturē vai iegūti pirms vakcinācijas.

Dengvaxia ievada Jūsu ārsts vai medmāsa zemādas (subkutānas) injekcijas veidā augšdelmā. To nedrīkst injicēt asinsvadā.

Jūs vai Jūsu bērns saņemsiet 3 injekcijas pa 0,5 ml — vienu ik pēc 6 mēnešiem.

- Pirmo injekciju ievadīs izvēlētā vai iepļānotā datumā.
- Otrā injekcija 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas.
- Trešā injekcija 6 mēnešus pēc otrās injekcijas.

Dengvaxia jālieto saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem.

Norādījumi ārstiem un veselības aprūpes speciālistiem par vakcīnas sagatavošanu iekļauti instrukcijas beigās.

Ja Jūs vai Jūsu bērns aizmirstat par Dengvaxia injekciju

- Ja Jūs vai Jūsu bērns aizmirst par plānoto injekciju, ārsts pieņems lēmumu, kad veikt izlaisto injekciju. Svarīgi, lai Jūs vai Jūsu bērns ievērotu ārsta, farmaceita vai medmāsas sniegtos norādījumus par turpmākām injekcijām.
- Ja esat aizmirsis vai nevarat ierasties plānotajā laikā, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šīs vakcīnas lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Dengvaxia var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagas alerģiskas (anafilaktiskas) reakcijas

Ja kāds no šiem simptomiem rodas pēc tam, kad esat atstājis vietu, kur Jums vai Jūsu bērnam veica injekciju, **nekavējoties sazinieties ar ārstu:**

- apgrūtināta elpošana;
- zilgana mēle vai lūpas;
- izsitumi;
- sejas vai rīkles pietūkums;
- zems asinsspiediens, kas izraisa reiboni vai ģīboni;
- pēkšņa un nopietna saslimšanas sajūta vai slikta pašsajūta vienlaicīgi ar asinsspiediena pazemināšanos, kas izraisa reiboni un samaņas zudumu, ar elpošanas traucējumiem saistītu sirdsdarbības paātrināšanos.

Šīs pazīmes vai simptomi (anafilaktiskas reakcijas) parasti rodas neilgi pēc injekcijas ievadīšanas un laikā, kamēr Jūs vai Jūsu bērns vēl atrodas klīnikā vai ārsta prakses vietā. Ļoti reti tie var rasties pēc jebkuras vakcīnas ievadīšanas (līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

Citas smagas reakcijas

Dažiem cilvēkiem, kuri pirms vakcinācijas nav bijuši inficēti ar denges vīrusu, var būt palielināts smagāka, slimnīcā ārstējama denges drudža risks, ja viņiem vēlāk iekož ar denges vīrusu inficēts ods. Šis risks galvenokārt sāk palielināties trešajā gadā pēc pirmās injekcijas.

Citas blakusparādības

Turpmāk minētās blakusparādības pētījumu laikā radās bērniem, jauniešiem un pieaugušajiem. Lielākā daļa blakusparādību radās 3 dienu laikā pēc Dengvaxia injekcijas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- muskuļu sāpes (mialģija);
- vispārēji slikta pašsajūta (savārgums);
- vājums (astēnija);
- reakcijas injekcijas vietā: sāpes un apsārtums (eritēma);
- drudzis.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā: asinsizplūdums (hematoma), pietūkums un nieze.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- deguna vai rīkles (augšējo elpceļu) infekcijas;
- sāpes vai pietūkums degunā vai rīklē (nazofaringīts);
- reibonis;
- rīkles iekaisums (sāpes mutes dobumā un rīklē);
- klepus;
- slikta dūša;

- vemšana;
- izsitumi (uz ādas);
- kakla sāpes;
- drebuļi;
- ādas sacietējums injekcijas vietā;
- asiņošana injekcijas vietā.

Ļoti reti (var skart ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):

- alergiskas reakcijas.

Papildu blakusparādības pieaugušajiem

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- limfmezglu palielināšanās (limfadenopātija);
- sausa mute;
- locītavu sāpes (artralģija);
- siltuma sajūta injekcijas vietā;
- nespēks.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem (no 6 līdz 17 gadu vecumam, ieskaitot)

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- iesnas (rinoreja);
- niezoši izsitumi (nātrene).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dengvaxia

Uzglabāt Dengvaxia bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Dengvaxia pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt vakcīnu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pēc sajaukšanas (sagatavošanas) ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju vakcīna jāizlieto 6 stundu laikā, ja tā tiek uzglabāta 2°C - 8°C temperatūrā (t. i., ledusskapī) un pasargāta no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dengvaxia satur

- Pēc sagatavošanas viena deva (0,5 ml) satur 4,5 - 6,0 log₁₀ CCID₅₀* katra (1., 2., 3. un 4.) serotipa himēriskā dzeltenā drudža dengas vīrusa (dzīva, novājināta).
* CCID₅₀: deva, kas inficē 50% šūnu kultūras.
** Iegūts Vero šūnās, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju. Šī vakcīna satur ģenētiski modificētus organismus (ĢMO).
- Citas sastāvdaļas ir neaizvietojamās aminoskābes, tai skaitā fenilalanīns, aizvietojamās aminoskābes, arginīna hidrohlorīds, saharoze, trehalozes dihidrāts, sorbīts (E420), trometamols, urīnviela, nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām, sālskābe un nātrijs hidroksīds pH regulēšanai.

Dengvaxia ārējais izskats un iepakojums

Dengvaxia ir pulveris un šķīdinātājs injekciju suspensijas pagatavošanai. Dengvaxia tiek piegādāta kā pulveris 5 devu flakonā un šķīdinātājs 5 devu flakonā (2,5 ml). Pulveris un šķīdinātājs pirms lietošanas ir jāsamaisa kopā.

Dengvaxia ir pieejama iepakojumos pa 5 (vakcīnas un šķīdinātāja flakoni ir iepakoti vienā kastītē).

Pulveris ir balts, viendabīgs, liofilizēts pulveris, kas var būt pielīpis flakona pamatnei (var būt gredzena formas masa).

Šķīdinātājs (0,9% nātrijs hlorīda šķīdums) ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Pēc sagatavošanas ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju Dengvaxia ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums, kas var saturēt baltas vai caurspīdīgas daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francija

Ražotājs:

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

vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta [{MM/GGGG}].

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

- Tāpat kā lietojot citas injicējamas vakcīnas, vienmēr viegli pieejamai jābūt atbilstošai medicīniskai ārstēšanai un uzraudzībai gadījumam, ja pēc Dengvaxia ievadīšanas rodas anafilaktiska reakcija.
- Dengvaxia nedrīkst samaisīt vienā šļircē kopā ar citām zālēm.
- Dengvaxia nekādā gadījumā nedrīkst injicēt intravaskulāri.
- Imunizācija jāveic subkutānas (s.c.) injekcijas veidā, vislabāk augšdelmā deltveida muskuļa apvidū.
- Kā psiholoģiska atbildes reakcija uz injekciju ar adatu pēc vai pat pirms vakcinācijas var rasties sinkope (ģībonis). Jāveic pasākumi, lai novērstu savainošanos krišanas gadījumā un ārstētu sinkopi.

Sagatavošana un rīcība ar daudzdevu iepakojumu

Dengvaxia pirms ievadīšanas ir jāpagatavo.

Dengvaxia sagatavo, ar sterilu šļirci un adatu ievadot 5 devu liofilizētā pulvera flakonā ar vidēji brūnu noņemamo vāciņu visu 5 devu flakonā ar tumši pelēku noņemamo vāciņu esošo šķīdinātāja (0,9% nātrija hlorīda šķīduma) daudzumu.

1. Lai pārnestu šķīdinātāju, izmantojiet sterilu šļirci un adatu.
2. Pārnesiet visu šķīdinātāja flakona (kuram ir tumši pelēks noņemams vāciņš) saturu uz pulvera flakonu (kuram ir vidēji brūns noņemams vāciņš).
3. Maigi pagroziet, līdz pulveris ir izšķīdis.

Suspensija pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda. Pēc sagatavošanas Dengvaxia ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums, kas var saturēt baltas vai caurspīdīgas (endogēnas izcelsmes) daļiņas.

Pēc pilnīgas izšķīdināšanas sagatavotās suspensijas 0,5 ml devu ievieļ sterilā šļircē. Lai paņemtu katru no 5 devām, jāizmanto jauna sterila šļirce un adata. Ieteicams izmantot 23G vai 25G izmēra adatu.

Pirms katras injekcijas sagatavotā suspensija vēlreiz maigi jāpasvārsta.

Jāizvairās no saskares ar dezinfekcijas līdzekļiem, jo tie var inaktivēt vakcīnas sastāvā esošos vīrusus.

Pēc sagatavošanas ar iepakojumam pievienoto šķīdinātāju Dengvaxia jāizlieto 6 stundu laikā.

Daļēji izmantotie daudzdevu flakoni jāglabā 2°C-8°C temperatūrā (t. i., ledusskapī) un jāsargā no gaismas.

Atlikušās vakcīnas devas jāiznīcina imunizācijas sesijas noslēgumā vai 6 stundu laikā pēc sagatavošanas – atkarībā no tā, kas ir agrāk.

Daļēji izlietots daudzdevu flakons nekavējoties jāiznīcina šādos gadījumos:

- deva nav paņemta sterilā veidā;
- katras iepriekšējās devas sagatavošanai vai atvilkšanai nav izmantota jauna sterila šļirce un adata;
- aizdomas par daļēji izlietotā flakona kontamināciju;
- redzamas kontaminācijas pazīmes, piemēram, izskata pārmaiņas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējiem noteikumiem.