

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dengvaxia, süstesuspensiooni pulber ja lahusti süstlis
dengue palaviku tetravalentne vaktsiin (elus, nõrgestatud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks annus (0,5 ml):

Kollapalaviku dengue viiruse (elus, nõrgestatud) kimäärne serotüüp 1*4,5...6,0 log₁₀
CCID₅₀/annus**

Kollapalaviku dengue viiruse (elus, nõrgestatud) kimäärne serotüüp 2*4,5...6,0 log₁₀
CCID₅₀/annus**

Kollapalaviku dengue viiruse (elus, nõrgestatud) kimäärne serotüüp 3*4,5...6,0 log₁₀
CCID₅₀/annus**

Kollapalaviku dengue viiruse (elus, nõrgestatud) kimäärne serotüüp 4*4,5...6,0 log₁₀
CCID₅₀/annus**

* Toodetud Vero rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogiaga. See toode sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO).

** CCID₅₀: rakukultuuri 50% ulatuses nakatav annus.

Teadaolevat toimet omavad abiained: (vt lõik 4.4)

Fenüülalaniin 41 mikrogrammi

Sorbitool9,38 milligrammi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Enne manustamiskõlblikuks muutmist on vaktsiin valge homogeenne külmuivatatud pulber, mis võib olla kokkutõmbunult põhjas (ümmarguse paakunud tükina).

Lahusti on läbipaistev ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dengvaxia on näidustatud dengue viiruse serotüüpide 1, 2, 3 ja 4 põhjustatud dengue palaviku ennetamiseks isikutele vanuses 6...45 aastat, kellel on eelnevalt uuringuga kinnitatud dengue infektsioon (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Dengvaxia't tuleb kasutada ametlike soovitude kohaselt.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lapsed ja täiskasvanud vanuses 6...45 aastat

Vaktsineerimisskeem koosneb manustamiskõlblikuks muudetud annuse (0,5 ml) kolmest süstist, mis manustatakse 6-kuuliste intervallidega.

Revaktsineerimine

Revaktsineerimisannuse(annuste) lisaväärtust ja sobivat ajastust ei ole kindlaks tehtud. Olemasolevad andmed on toodud lõigus 5.1.

Lapsed vanuses alla 6 aasta

Dengvaxia't ei tohi kasutada lastel vanuses alla 6 aasta (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Ohutus ja efektiivsus alla 6-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Manustamisviis

Dengvaxia't tohib manustada ainult isikutele, kellel on varasemalt kinnitatud dengue infektsioon. Eelnev dengue infektsioon tuleb kinnitada uuringuga, mis on dokumenteeritud haigusloos või tehtud enne vaktsineerimist (vt lõik 4.4).

Immuniseerimine peab toimuma subkutaanse (s.c.) süstina, eelistatavalt õlavarre deltalihase piirkonda.

Mitte manustada intravaskulaarse süstina.

Dengvaxia manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes või pärast varasemat Dengvaxia või samu koostisaineid sisaldavate vaktsiinide manustamist.
- Isikud, kellel on kaasasündinud või omandatud rakuline immuunpuudulikkus; k.a immunosupressiivne ravi nagu keemiaravi või süsteemne ravi kortikosteroidide suurte annustega (nt 20 mg või 2 mg/kg prednisooni 2 nädala jooksul või kauem) vaktsineerimisele eelnenud 4 nädala jooksul.
- Sümptomaatilise HIV-infektsiooniga isikud või asümptomaatilise HIV-infektsiooniga isikud, kui kaasub tõendatud immuunfunktsiooni puudulikkus.
- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Imetavad naised (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Meditasiiniline abi ja järelvalve peavad olema alati kättesaadavad kohe kasutamiseks, juhul kui vaktsiini manustamisele järgneb anafülaktiline reaktsioon.

Süstlite otsikud sisaldavad loodusliku kummi lateksderivaati, mis võib lateksitundlikel inimestel põhjustada allergilisi reaktsioone.

Kaasuv haigus

Dengvaxia manustamine tuleb edasi lükata isikutel, kellel on mõõduka kuni kõrge palavikuga haigus või äge haigestumine.

Sünkoop

Pärast või isegi enne süstitavate vaktsiinide manustamist võib tekkida sünkoop (minestamine). Oluline on rakendada meetmeid minestamisest tingitud vigastuste vältimiseks ja ohjamiseks.

Vaktsineerimiseelne uuring enne dengue infektsiooni

Isikuid, kes ei ole varem dengue viirusega nakatunud, ei tohi vaktsineerida haiglaravi nõudva dengue palaviku riski suurenemise tõttu ja neil isikutel on kliiniliste uuringute pikaajalise järelkontrolli ajal täheldatud kliiniliselt rasket dengue palavikku (vt lõik 4.8).

Kui dokumenteeritud teave eelneva dengue viirusinfektsiooni kohta puudub, tuleb eelneva infektsiooni olemasolu kinnitada uuringuga enne vaktsineerimist (vt lõik 4.2). Valepositiivse uuringutulemusega isikute vaktsineerimise vältimiseks tuleb kasutada vastavalt ametlikele soovitudele ainult neid uuringumeetodeid, mis toimivad adekvaatselt haiguse kohaliku epidemioloogia spetsiifilisuse ja ristreaktsioonide tingimustes.

Mitteendemiilistes piirkondades või madala levikuga piirkondades tuleb vaktsiini kasutada ainult isikutel, kellel on suur tõenäosus tulevikus dengue palavikuga kokku puutuda.

Mida väiksem on tegelike seropositiivsete isikute osakaal, seda suurem on risk saada valeseropositiivne analüüsitulemus uuringuga, mida kasutatakse dengue palaviku serostaatuse määramiseks. Seega peavad vaktsineerimiseelsed uuringud ja vaktsineerimine piirduma isikutega, kellel on olnud kunagi suur tõenäosus dengue palavikuga nakatuda (nt isikud, kes elasid enne endemiilistes piirkondades või viibisid seal korduvalt). Eesmärk on minimeerida riski, saada valepositiivne uuringutulemus.

Patsientide erirühmad

Fertiilses eas naised

Rasestumisvõimelised naised peavad pärast iga annuse manustamist vähemalt ühe kuu jooksul kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Reisijad

Puuduvad kliinilised andmed, mis toetaksid nende isikute vaktsineerimist, kes elavad mitteendemiilistes piirkondades, kus on väike dengue infektsiooni esinemise tõenäosus, ja kes reisivad endemiilistesse piirkondadesse vaid aeg-ajalt, seetõttu ei ole soovitatav neid isikuid vaktsineerida.

Kaitse

Kaitsev immuunvastus Dengvaxia toimel ei pruugi tekkida kõikidel vaktsineeritutel. Pärast vaktsineerimist on soovitatav jätkata sääsehammustuste vastaste isiklike kaitsevahendite kasutamist.

Dengvaxia sisaldab fenüülalaniini, naatriumi ja sorbitooli

Dengvaxia sisaldab 41 mikrogrammi fenüülalaniini ühes 0,5 ml annuses. Fenüülalaniin võib olla kahjulik kui patsiendil on fenüülketonuuria, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral fenüülalaniini ei lammutata ja see koguneb organismi.

Dengvaxia sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,5 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Dengvaxia sisaldab 9,38 milligrammi sorbitooli ühes 0,5 ml annuses.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Patsientidel, kes saavad ravi immunoglobuliinidega või immunoglobuliine sisaldavate veretoodetega, nt vere või vereplasmaga, on soovitatav pärast ravi lõppu ja enne Dengvaxia manustamist oodata vähemalt 6 nädalat, eelistatavalt 3 kuud, et vältida vaktsiinis sisalduvate nõrgestatud viiruste neutraliseerimist.

Dengvaxia't ei tohi manustada isikutele, kes on vaktsineerimisele eelnenud 4 nädala jooksul saanud immunosupressiivset ravi, nt keemiaravi või süsteemset ravi kortikosteroidide suurte annustega (vt lõik 4.3).

Kasutamine koos teiste vaktsiinidega

Dengvaxia koosmanustamist Tdap'iga (teetanuse toksoid, vähendatud difteeria toksoid ja atsellulaarne läkaköha vaktsiin, adsorbeeritud) on hinnatud ühes kliinilises uuringus (629 dengue palaviku seropositiivset isikut, vanuses 9 kuni 60 aastat). Dengvaxia esimese annusega samaaegselt manustatud Tdap korduva annuse poolt esile kutsutud humoraalse immuunvastuse samaväärsus kõigile Tdap antigeenidele võrreldes järjestikuse manustamisega saavutati, kui seda mõõdeti 28 päeva pärast Tdap kordusannust dengue palaviku seropositiivsetel isikutel. Dengue palaviku seropositiivsetel isikutel kutsus esimene Dengvaxia annus esile sarnase immuunvastuse (antikehade tiitrite geomeetriliste keskmiste [GMT-de] ja seropositiivsuse määrade osas) kõigi 4 dengue palaviku serotüübi vastu nii samaaegse kui ka järjestikuse manustamise rühmades.

Dengvaxia't on hinnatud kahes kliinilises uuringus kahe- ja neljavalentse HPV vaktsiiniga (inimese papilloomiviiruse vaktsiin, rekombinantne) (305 dengue palaviku seropositiivset isikut, vanuses 9 kuni 14 aastat ja 197 dengue palaviku seropositiivset isikut, vanuses 9 kuni 13 aastat). Kahe- ja neljavalentsete HPV vaktsiinide / Dengvaxia humoraalse immuunvastuse samaväärsust 28 päeva pärast viimast süsti ei saanud hinnata, sest hinnatavate isikute arv oli piiratud. Immunogeensuse analüüsid samaaegse manustamise rühmas ja järjestikuse manustamise rühmas olid ainult kirjeldavad.

Kahevalentse HPV vaktsiini GMT määrad olid sarnased nii samaaegsel kui ka järjestikusel manustamisel ning rühmadevahelised GMT määrade suhe (samaaegne/järjestikune manustamine) oli nii HPV-16 kui ka HPV-18 puhul ligikaudu 1. GMT määrade suhe rühmade vahel (samaaegne/järjestikune manustamine) oli kõigi 4 dengue serotüübi puhul 1-le lähedal.

Neljavalentse HPV puhul oli rühmadevahelise GMT määrade suhe (samaaegne/järjestikune manustamine) HPV-6 puhul ligikaudu 1 ja HPV-11, HPV-16 ja HPV-18 puhul ligikaudu 0,80. GMT määrade suhe rühmade vahel (samaaegne/järjestikune manustamine) oli serotüüpide 1 ja 4 puhul ligikaudu 1 ning serotüüpide 2 ja 3 puhul 0,80 lähedal.

Nende tähelepanekute kliiniline tähtsus ei ole teada.

Üheski nendes uuringutes ei ilmnenud tõendeid reaktogeensuse suurenemise või vaktsiinide ohutusprofiili muutuste kohta, kui Tdap või HPV vaktsiine manustati koos Dengvaxia'ga.

Kui Dengvaxia't tuleb manustada samaaegselt teise süstitava vaktsiiniga, tuleb vaktsiine alati manustada erinevatesse süstekohtadesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed ei näita mis tahes otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Andmed Dengvaxia kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Need andmed ei ole piisavad, et järeldada Dengvaxia toime võimalikku puudumist rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ja sünnijärgsele arengule.

Dengvaxia on nõrgestatud elusvaktsiin, mistõttu on Dengvaxia manustamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Rasestumisvõimelised naised peavad pärast iga annuse manustamist vähemalt ühe kuu jooksul kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet laktatsioonile.

On väga vähe kogemusi dengue viiruse eritumise kohta rinnapiima.

Arvestades, et Dengvaxia on nõrgestatud elusvaktsiin ning turuletulekujärgseid andmeid Dengvaxia kasutamise kohta imetavatel naistel on väga vähe, on vaktsiin imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Spetsiifilisi fertiilsusuuringuid ei ole tehtud.

Loomkatsed ei näita mis tahes kahjulikku toimet naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dengvaxia'l on minimaalne toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Dengue viiruse vaktsineerimiseelse mis tahes seroloogilise staatusega isikutel vanuses 6...45 aastat olid kõige sagedamini teatatud reaktsioonid peavalu (51%), süstekoha valu (49%), halb enesetunne (41%), müalgia (43%), astenia (32%) ja palavik (14%).

Kõrvaltoimed tekkisid 3 päeva jooksul pärast vaktsineerimist, välja arvatud palavik, mis ilmnes 14 päeva jooksul pärast süstimist. Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ning lühiajalised (0...3 päeva).

Süsteemsed kõrvaltoimed olid pärast teist ja kolmandat süsti pigem harvemad, võrreldes esimese süstiga.

Allergilistest, sh anafülaktilistest reaktsioonidest on teatatud väga harva.

Dengue seropositiivsetel isikutel täheldati üldiselt samu kõrvaltoimeid, kuid väiksema esinemissagedusega.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud järgmiste sageduskategooriate alusel:

väga sage: $\geq 1/10$,

sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$,

aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$,

harv: $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$,

väga harv: $< 1/10\ 000$.

Kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes 28 päeva jooksul pärast mis tahes süsti uuritavatel vanuses 6...45 aastat, 1492 täiskasvanu ja 4434 lapsega reaktogeensuse alartühmas, ning turuletulekujärgsed kõrvaltoimed on esitatud **tabelis 1** laste kohta vanuses 6...17 aastat ja **tabelis 2** täiskasvanute kohta vanuses 18...45 aastat.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed lastel (vanuses 6...17 aastat)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Ülemiste hingamisteede infektsioon
	Harv	Nasofarüngiit
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Allergilised, k.a anafülaktilised reaktsioonid*
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Harv	Pearinglus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Rinorröa Köha Valu suus ja neelus
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Oksendamine
	Harv	Iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Harv	Lööve Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Müalgia
	Harv	Valu kaelas
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Halb enesetunne Asteenia Palavik Süstekoha reaktsioonid (valu, erüteem)
	Sage	Süstekoha turse
	Aeg-ajalt	Süstekoha reaktsioonid (sügelus, induratsioon, veritsus, hematoom)
	Harv	Külmavärinad

* Spontaanselt teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed täiskasvanutel (vanuses 18...45 aastat)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Ülemiste hingamisteede infektsioon Nasofarüngiit
	Aeg-ajalt	Lümfadenopaatia
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Lümfadenopaatia
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Allergilised, k.a anafülaktilised reaktsioonid*
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Peapööritus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Valu suus ja neelus Köha
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Iiveldus Oksendamine Suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Müalgia
	Aeg-ajalt	Valu kaelas Artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas Halb enesetunne Asteenia
	Sage	Palavik Süstekoha reaktsioonid (erüteem, hematoom, turse, sügelus)

	Aeg-ajalt	Süstekoha reaktsioonid (induratsioon, soojus Väsimus Külmavärinad
	Harv	Süstekoha veritsus

* Spontaanselt teatatud kõrvaltoimed.

Haiglaravi vajanud ja/või kliiniliselt raske dengue palavik ohutuse pikaajalise järelkontrolli andmetes

Kolme efektiivsusuuringu esimesest süstist alanud pikaajalise järelkontrolli uurivas analüüsis on täheldatud varem dengue viirusega nakatumata vaksineeritud suuremat riski hospitaliseerimiseks dengue palaviku, sealhulgas kliiniliselt raske dengue palaviku (valdavalt 1. ja 2. astme (WHO 1997) hemorraagilise dengue palaviku) tõttu. Kesksete kliiniliste uuringute käigus saadud andmed näitavad, et 6-aastase järelkontrolli perioodi jooksul suurenes 6...16-aastastel eelneva dengue infektsioonita Dengvaxia'ga vaksineeritud isikutel raske dengue palaviku risk võrreldes sama vanuserühma vaksineerimata isikutega. Pikaajalise analüüsi tulemused näitavad, et riski suurenemine tekkis peamiselt 3. aastal pärast esimest süsti.

Sellist suurenenud riski ei täheldatud isikutel, kes olid dengue viirusega varem nakatunud (vt lõik 5.1).

Lapsed

Lapsed vanuses 6...17 aastat

Lastel täheldati palavikku ja süstekoha erüteemi sagedamini (väga sage) kui täiskasvanutel (sage). Urtikaariast (harv) teatati ainult 6...17-aastastel uuritavatel (mitte ühtegi juhtu täiskasvanul).

Lapsed vanuses alla 6 aasta, st väljaspool vanuselist näidustust

Alla 6-aastaste reaktogeensuse alarühma kuulus 2192 uuritavat, kelle vanus oli järgmine: 1287 kuni 2-aastast uuritavat ja 905 uuritavat vanusevahemikus 2...5 aastat.

2...5-aastastel uuritavatel teatati sagedamini (sagedus: väga sage) süstekoha erüteemist ja tursest kui uuritavatel vanuses üle 6 aasta ning täiendavatest kõrvalnähtudest (sagedus: aeg-ajalt): makulopapulaarne lööve ja söögiisu vähenemine.

2...5-aastaste eelneva dengue infektsioonita isikute ohutuse pikaajalise järelkontrolli andmed näitasid vaksineeritud suuremat riski haiglaravi vajava dengue palaviku, k.a kliiniliselt raske dengue palaviku tekkeks, võrreldes vaksineerimata isikutega (vt lõik 4.4).

Kuni 2-aastastel uuritavatel olid pärast igat Dengvaxia süsti kõige sagedamad kõrvaltoimed palavik, ärrituvus, isutus, ebanormaalne nutt ja süstekoha hellus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid, ATC kood: J07BX/ ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Dengvaxia sisaldab nõrgestatud elusviirusi. Pärast manustamist paljunevad viirused lokaalselt ja kutsuvad esile dengue viiruse nelja serotüübi vastaste neutraliseerivate antikehade moodustumise ja rakulise immuunvastuse (üksikasjalikud andmed vt alalõik „*Immunogeensus*“).

Kliiniline efektiivsus

Dengvaxia kliinilist efektiivsust hinnati 3 uuringus: üks toetav IIb faasi efektiivsusuuring (CYD23) Tais ja 2 keskset suuremahulist III faasi efektiivsusuuringut, CYD14 Aasias (Indoneesia, Malaisia, Filipiinid, Tai, Vietnam) ja CYD15 Ladina-Ameerikas (Brasiilia, Kolumbia, Honduur, Mehhiko, Puerto Rico).

IIb faasi uuringus juhuslikustati kokku 4002 uuritavat vanuses 4...11 aastat Dengvaxia või kontrollrühma, sõltumata eelnevast dengue infektsioonist. Nendest uuritavatest 3285 uuritavat olid vanuses 6...11 aastat (2184 vaktsiini rühmas ja 1101 kontrollrühmas).

Kahes keskses III faasi uuringus (CYD14 JA CYD15) juhuslikustati kokku 31 000 uuritavat vanuses 2...16 aastat Dengvaxia või platseeborühma, sõltumata eelnevast dengue infektsioonist. Nendest uuritavatest olid vanuses 6...16 aastat 19 107 uuritavat, kellele manustati Dengvaxia't (5193 uuritavat uuringus CYD14 ja 13 914 uuritavat uuringus CYD15), ja 9538 uuritavat, kellele manustati platseebot (2598 uuritavat uuringus CYD14 ja 6940 uuritavat uuringus CYD15).

Uuringute CYD14 ja CYD15 alguses oli dengue seroloogiline levimusmäär uuringukohtade üldpopulatsioonis uuringu CYD14 piirkonnas (Aasia ja Vaikne ookean) 52,8%...81,1% ning uuringu CYD15 piirkonnas (Ladina-Ameerika) 55,7%...92,7%.

Efektiivsust hinnati 25-kuulises aktiivfaasis, mille vältel oli jälgimine kavandatud maksimaalselt avastama viroloogiliselt kinnitatud dengue (*virologically-confirmed dengue*, VCD) juhtusid, sõltumata nende raskusest. Süмптоomaatiliste dengue juhtude tuvastamine algas esimese süsti päeval ning kestis kuni 13 kuud pärast kolmandat süsti.

Esmase tulemusnäitajana võrreldi vaktsiini rühma ja kontrollrühma vahel süмптоomaatiliste VCD juhtude haigestumust 12-kuulisel perioodil alates 28 päeva möödumisest pärast kolmandat süsti.

Vaktsiini efektiivsuse uurimuslikud analüüsid dengue seroloogilise staatuse alusel, mõõdetuna naastu reduktsiooni neutralisatsioonitestiga (*plaque reduction neutralization test*, PRNT50) uuringueelselt (enne esimest süsti), tehti CYD14 ja CYD15 uuringus kummaski 2000 uuritavaga alarühmas ning 300 uuritavaga alarühmas CYD23 uuringus. Selle alarühma 2580 uuritavast vanuses 6...16 aastat (ligikaudu 80%), kellel oli dengue seroloogiline leid lähteväärtusena positiivne, manustati vaktsiini 1729 uuritavale (656 uuritavat uuringus CYD14 ja 1073 uuritavat uuringus CYD15) ning platseebot 851 uuritavale (339 uuringus CYD14 ja 512 uuringus CYD15; vt ka alalõik „*Immunogeensus*“).

Kliinilise efektiivsuse andmed mis tahes seroloogilise staatusega uuritavatel vanuses 6...16 aastat endeemilises piirkonnas.

Tabelis 3 on esitatud vaktsiini efektiivsuse (VE) tulemused vastavalt esmasele tulemusnäitajale (süмптоomaatilised VCD juhud, mis tekkisid 25-kuulise perioodi vältel pärast esimest annust) uuritavatel vanuses 6...16 aastat (mis tahes seroloogiline staatus enne uuringut) uuringutes CYD14, CYD15 ja CYD23.

Tabel 3. VE mis tahes 4 serotüübi sümptomaatiliste VCD juhtude alusel 25-kuulise perioodi vältel pärast esimest annust uuritavatel vanuses 6...16 aastat (mistahes seroloogiline staatus enne uuringut)

	CYD14		CYD15		CYD23		Koond CYD14+CYD15		Koond* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm
Juhud/ isik- aasta	166/1035 2	220/5039	227/2688 3	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
VE % (95%CI)	63,3 (54,9; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

N: uuritavate arv uuringus

Juhud: uuritavate arv, kellel oli vähemalt üks virooloogiliselt kinnitatud sümptomaatiline dengue episood nimetatud perioodil.

Inimaastad: riskiperioodi ajaline summa (aastad) uuritavatel uuringuperioodi vältel.

CI: usaldusvahemik.

*CYD14, CYD15 ja CYD23 koondtulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega, sest uuringutes CYD14/15 ja CYD23 dengue palaviku kinnitamiseks kasutatud analüüsid ja ägeda febrilise haiguse definitsioonid olid erinevad.

Kõik kolm uuringut, CYD14, CYD15 ja CYD23, tõendasid Dengvaxia efektiivsust mis tahes 4 serotüübi sümptomaatiliste VCD juhtude korral 6...16 aasta vanustel uuritavatel (vt **tabel 3**).

Kliinilise efektiivsuse andmed uuringueelselt seropositiivsetel uuritavatel vanuses 6...16 aastat endemilistes piirkondades.

VE sümptomaatiliste VCD juhtude alusel 6...16-aastastel uuritavatel

Tabelis 4 on esitatud vaktsiini efektiivsuse (VE) tulemused vastavalt uurimuslikule analüüsile sümptomaatiliste VCD juhtude kohta, mis tekkisid 25-kuulise perioodi vältel pärast esimest annust uuringute CYD14, CYD15 ja CYD23 immunogeensuse alarühma uuritavatel vanuses 6...16 aastat, kes olid uuringueelselt seropositiivsed.

Tabel 4. VE mis tahes 4 serotüübi sümptomaatiliste VCD juhtude alusel 25-kuulise perioodi vältel pärast esimest annust uuritavatel vanuses 6...16 aastat (dengue seropositiivsed enne uuringut)

	CYD14		CYD15		CYD23		Koond CYD14+CYD15		Koond* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm
Juhud/ inimaasta	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95%CI)	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

N: uuritavate arv uuringus

Juhud: uuritavate arv, kellel oli vähemalt üks virooloogiliselt kinnitatud sümptomaatiline dengue episood nimetatud perioodil.

Inimaastad: riskiperioodi ajaline summa (aastad) uuritavatel uuringuperioodi vältel.

CI: usaldusvahemik.

NC: ei arvatud (juhtude puudumine vaktsiini ja kontrollrühmas ei võimalda arvutada VE ja CI väärtusi).

*CYD14, CYD15 ja CYD23 koondtulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega, sest uuringutes CYD14/15 ja CYD23 dengue palaviku kinnitamiseks kasutatud analüüsid ja ägeda febrilise haiguse definitsioonid olid erinevad.

Vaktsiini efektiivsus (VE) sümptomaatiliste VCD juhtude korral 25-kuulisel perioodil pärast esimest süsti uuringueelselt seropositiivsetel uuritavatel vanuses 9...16 aastat ja uuringute CYD14, CYD15 ja CYD23 immunogeensuse alarühma koondandmetel on hinnanguliselt 81,9% (95% CI: 67,2; 90,0).

Need neli serotüüpi aitasid kaasa üldisele vaktsiini efektiivsusele (VE). Andmed on piiratud, kuna uuringueelne immunostaatus koguti esialgu piiratud uuritavate alarühmas. VE sümptomaatiliste VCD juhtudel korral serotüüp 1 [76,8 (46,1; 90,0)] ja serotüüp 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] on tavaliselt madalam võrreldes serotüüp 3-ga [89,6 (63,7; 97,0)] ja serotüüp 4-ga [96,5 (73,4; 99,5)] 25-kuulise perioodi vältel pärast esimest annust, 6...16-aastastel uuritavatel, kes olid uuringueelselt seropositiivsed (immunogeensuse alarühm uuringutes CYD14, CYD15 ja CYD23).

Tõhusus kipub olema veidi madalam 6...8-aastastel lastel võrreldes 9...16-aastaste lastega.

VE haiglaravi ja rasked VCD juhud 6...16-aastastel isikutel

Uuringueelselt seropositiivsetel uuritavatel vanuses 6...16 aastat (immunogeensuse alarühm) teatati esimesele süstile järgnenud 25-kuulise perioodi vältel kahest kliiniliselt raskest VCD juhust, neist üks uuringu CYD14 ja teine uuringu CYD15 kontrollrühmas, kuid mitte ühestki juhust vaktsiini rühmas. Uuringu CYD14 kontrollrühmas oli kaheksa hospitaliseeritud VCD juhtu, kuid vaktsiini rühmas ei olnud ühtki juhtu, ning uuringu CYD15 kontrollrühmas oli kaks hospitaliseeritud VCD juhtu, kuid vaktsiini rühmas ei olnud ühtki juhtu. Need andmed ei võimalda teha tõeseid järeldusi väikese juhtude arvu tõttu immunogeensuse alarühmas.

Efektiivsust hinnati mõõduka kuni kõrge endeemilistes piirkondades. Kaitse ulatust ei saa ekstrapoleerida muudele epidemioloogilistele olukordadele.

Kliinilise efektiivsuse andmed 17...45 aasta vanustel isikutel endeemilises piirkonnas

Endeemilise piirkonna 17...45 aasta vanustel isikutel ei ole kliinilist efektiivsust uuritud. Vaktsiini kliiniline efektiivsus põhineb immunogeensusandmete ülekandmisel (vt alljärgnev lõik *Immunogeensusandmed uuritavatel vanuses 18...45 aastat endeemilistes piirkondades*).

Pikaajaline kaitse

Piiratud andmed viitavad suundumusele, et tõhusus aja jooksul väheneb. Viimase kahe jälgimisaasta jooksul (5. ja 6. aasta) pärast algannust oli vaktsiini efektiivsus sümptomaatilise VCD vastu (immunogeensuse alarühm, ühendatud uuringud CYD14+CYD15) 6...16-aastastel uuritavatel 14,6% (95% CI: -74,7; 58,3), kellel oli eelnevalt dengue palavik. Efektiivsuse püsivus võib varieeruda sõltuvalt epidemioloogilisest olukorrast.

Immunogeensus

Kaitse immuunkorrelatsiooni ei ole kindlaks tehtud. Kliinilise arenduse ajal koguti immunogeensusandmeid kokku 7262 uuritavalt vanuses 9 kuud kuni 60 aastat, kes said vähemalt ühe vaktsiinisisüsti.

Neist uuritavast said kokku 3498 endeemiliste piirkondade uuritavat, kes olid immuunsed dengue palavikule, vanuses 6...45 aastat vähemalt ühe Dengvaxia süsti. Enamik uuritavatest olid vanuses 6...17 aastat (n=2863).

Kliinilise arenduse ajal määrati iga serotüübi neutraliseerivate antikehade tiiter naastu reduktsiooni pidurduse neutralisatsioonianalüüsiga (*plaque reduction neutralization test*, PRNT) ja esitati tiitrite geomeetrilise keskmisena (*geometric mean titer*, GMT).

Järgnevates tabelites on uuringueelne (enne esimest süsti) dengue seroloogiline staatus defineeritud kui:

- dengue seropositiivsus kui PRNT50 tiiter ≥ 10 [1/dil] (madalaim määramispiir, *lower limit of quantification*, LLOQ) vähemalt ühe serotüübi suhtes;
- dengue seronegatiivsus kui PNRT50 tiiter < 4 serotüübi madalaim määramispiir.

Immunogeensusandmed uuritavatel vanuses 6...8 aastat endeemilistes piirkondades

Tabelis 5 on esitatud GMT väärtused 28 päeva pärast 3. annust uuritavatel vanuses 6...8 aastat uuringus CYD14.

Tabel 5. Immunogeensus endeemiliste piirkondade dengue seropositiivsetel uuritavatel vanuses 6...8 aastat uuringus CYD14.

		1. serotüüp		2. serotüüp		3. serotüüp		4. serotüüp	
Uuring	N	GMT enne 1. süsti (95%CI)	GMT pärast 3. süsti (95%CI)	GMT enne 1. süsti (95%CI)	GMT pärast 3. süsti (95%CI)	GMT enne 1. süsti (95%CI)	GMT pärast 3. süsti (95%CI)	GMT enne 1. süsti (95%CI)	GMT pärast 3. süsti (95%CI)
CYD14	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86,0; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63,0)	175 (145; 211)

N: uuritavate arv, kellel asjakohase tulemusnäitaja puhul on antikehade tiiter teada

Dengue seropositiivsed uuritavad on uuritavad, kellel uuringu alguses on vähemalt ühe dengue serotüübi vastaste antikehade tiiter suurem või võrdne LLOQ-ga

CI: usaldusvahemik

CYD14: Indoneesia, Malaisia, Filipiinid, Tai, Vietnam.

Immunogeensusandmed uuritavatel vanuses 9...17 aastat endeemilistes piirkondades

Tabelis 6 on esitatud GMT väärtused 28 päeva pärast 3. annust uuritavatel vanuses 9...16 aastat uuringutes CYD14 ja CYD15.

Tabel 6. Immunogeensus endeemiliste piirkondade dengue seropositiivsetel uuritavatel vanuses 9...16 aastat uuringutes CYD14 ja CYD15.

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

N: uuritavate arv, kellel asjakohase tulemusnäitaja puhul on antikehade tiiter teada

Dengue seropositiivsed uuritavad on uuritavad, kellel uuringu alguses on vähemalt ühe dengue serotüübi vastaste antikehade tiiter suurem või võrdne LLOQ-ga

CI: usaldusvahemik

CYD14: Indoneesia, Malaisia, Filipiinid, Tai, Vietnam.

CYD15: Brasiilia, Kolumbia, Honduuras, Mehhiko, Puerto Rico.

Immunogeensusandmed uuritavatel vanuses 18...45 aastat endeemilistes piirkondades

Lõpliku CYD dengue vaktsiini immunogeensusust endeemiliste piirkondade täiskasvanutel vanuses 18...45 aastat hinnati 3 uuringus, mis kõik toimusid Aasia-Vaikse ookeani regioonis (CYD22 Vietnamis, CYD28 Singapuris ja CYD47 Indias).

Tabelis 7 on esitatud GMT väärtused 28 päeva pärast 3. annust uuritavatel vanuses 18...45 aastat.

Tabel 7. Immunogeensus endeemiliste piirkondade dengue seropositiivsetel uuritavatel vanuses 18...45 aastat.

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

N: uuritavate arv, kellel asjakohase tulemusnäitaja puhul on antikehade tiiter teada

Dengue seropositiivsed uuritavad on uuritavad, kellel uuringu alguses on vähemalt ühe dengue serotüübi vastaste antikehade tiiter suurem või võrdne LLOQ-ga

CI: usaldusvahemik

CYD28: Väikese endeemilisusega riik

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapur; CYD47: India

Efektiivsuse ülekandmine põhineb ülaloodud teadaolevatel andmetel ja üldistel tulemustel. Olemasolevad uuringuandmed immunogeensususe kohta endeemiliste piirkondade täiskasvanutel vanuses 18...45 aastat näitavad, et pärast 3. süsti on GMT väärtused iga serotüübi suhtes täiskasvanutel üldiselt suuremad kui lastel ja noorukitel uuringutes CYD14 ja CYD15. Seetõttu on endeemiliste piirkondade täiskasvanutel immuunkaitse ootuspärane, ehkki efektiivsuse tegelik ulatus võrreldes lastel ja noorukitel täheldatuga ei ole teada.

Antikehade pikaajalise püsivuse andmed

Uuringutes CYD14 ja CYD15 püsid GMT väärtused 6-aastastel ja vanematel isikutel pärast kolmandat annust kuni 5 aastat. Viiendal aastal pärast kolmandat süsti olid GMT väärtused endiselt kõrgemad kui vaktsineerimiseelsed GMT väärtused, hoolimata GMT väärtuste langusest kõigi 4 serotüübi suhtes võrreldes kolmanda annuse järgse GMT väärtustega. GMT väärtused sõltuvad vanusest ja vaktsineerimiseelsest dengue seroloogilisest staatusest.

Revaktsineerimise mõju hinnati 9...50-aastastel isikutel, kes elasid endeemilistes piirkondades pärast 3-annuselise skeemi (uuringud CYD63, CYD64, CYD65). Pärast korduvannust ei täheldatud või täheldati vähest neutraliseerivate antikehade tiitrite ajutist suurenemist. Revaktsineerimise toime oli serotüüpide ja uuringute lõikes erinev. Miks on Dengvaxia korduvannuse toime puudulik/piiratud, jääb mehhanismide ja kliiniliste mõjude seisukohalt arusaamatuks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dengvaxia'ga ei ole farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, sealhulgas paikse talutavuse hindamise katsed ning arengu- ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised ohutusandmed ei ole näidanud erilist riski inimesele. Leviku-uuringus Dengvaxia RNA levimist ei olnud, seega puudub risk haigustekitajate keskkonda sattumiseks või ülekandumiseks vaktsineeritute kaudu. Neurovirulentsuse uuring näitab, et CYD dengue viiruse vaktsiin ei ole neurotoksiline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

Asendamatud aminohapped, k.a fenüülalaniin
Asendatavad aminohapped
Arginiinvesinikkloriid
Sahharoos
Trehaloosdihüdraat
Sorbitool (E420)
Trometamool
Urea
Vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks

Lahusti:

Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Dengvaxia't ei tohi segada mis tahes teiste vaktsiinidega või ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast kaasasoleva lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist peab Dengvaxia kohe ära kasutama.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast Dengvaxia manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- Pulber (1 annus) viaalis (I tüüpi klaas), millel on punnkork (halobutüül) ja äratõmmatav kork (alumiinium, polüpropüleen) + 0,5 ml lahustit süstlis (I tüüpi klaas), millel on kolvikork (halobutüül) ja otsakork (elastomeer) koos 2 eraldi nõelaga.

Pakendi suurused on 1 või 10.

- Pulber (1 annus) viaalis (I tüüpi klaas), millel on punnkork (halobutüül) ja äratõmmatav kork (alumiinium, polüpropüleen) + 0,5 ml lahustit süstlis (I tüüpi klaas), millel on kolvikork (halobutüül) ja otsakork (elastomeer).

Pakendi suurused on 1 või 10.

Süstlite otsakorgid sisaldavad loodusliku kummi lateksi derivaate.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vältida tuleb kokkupuudet desinfektsioonivahenditega, sest see võib vaktsiini viirused inaktiveerida.

Enne manustamist tuleb Dengvaxia muuta manustamiskõlblikuks.

Dengvaxia manustamiskõlblikuks muutmiseks süstitakse kogu sinise sildiga süstlis sisalduv lahusti (0,4% naatriumkloriidi lahus) külmkuivatatud pulbrit sisaldavasse kollakasrohelist äratõmmatava korgiga viaali.

1. Kinnitage süstlile steriilne nõel lahusti ülekandmiseks. Nõel peab olema kindlalt süstla külge kinnitatud, pöörates seda veerandi võrra.
2. Süstige kogu süstli sisu pulbrit sisaldavasse viaali.
3. Keerutage viaali kergelt, kuni pulber on lahustunud.

Enne manustamist tuleb suspensiooni visuaalselt kontrollida. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on Dengvaxia läbipaistev, värvitu vedelik, milles võib leiduda valgeid kuni poolläbipaistvaid (endogeenset päritolu) osakesi.

Pärast täielikku lahustumist tõmmatakse 0,5 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni samasse süstlisse. Süstimiseks tuleb süstlile paigaldada uus steriilne nõel.

Pärast kaasasoleva lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist tuleb Dengvaxia kohe ära kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. detsember 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dengvaxia, süstesuspensiooni pulber ja lahusti mitmeannuselises konteineris dengue palaviku tetravalentne vaktsiin (elus, nõrgestatud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks annus (0,5 ml):

Kollapalaviku dengue viiruse (elus, nõrgestatud) kimäärne serotüüp 1*4,5...6,0 log₁₀ CCID₅₀/annus**

Kollapalaviku dengue viiruse (elus, nõrgestatud) kimäärne serotüüp 2*4,5...6,0 log₁₀ CCID₅₀/annus**

Kollapalaviku dengue viiruse (elus, nõrgestatud) kimäärne serotüüp 3*4,5...6,0 log₁₀ CCID₅₀/annus**

Kollapalaviku dengue viiruse (elus, nõrgestatud) kimäärne serotüüp 4*4,5...6,0 log₁₀ CCID₅₀/annus**

* Toodetud Vero rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogiaga. See toode sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO).

** CCID₅₀: rakukultuuri 50% ulatuses nakatav annus.

Teadaolevat toimet omavad abiained: (vt lõik 4.4)

Fenüülalaniin 8 mikrogrammi

Sorbitool1,76 milligrammi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Enne manustamiskõlblikuks muutmist on vaktsiin valge homogeenne külmuivatatud pulber, mis võib olla kokkutõmbunult põhjas (ümmarguse paakunud tükina).

Lahusti on läbipaistev, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dengvaxia on näidustatud dengue viiruse serotüüpide 1, 2, 3 ja 4 põhjustatud dengue palaviku ennetamiseks isikutele vanuses 6...45 aastat, kellel on eelnevalt uuringuga kinnitatud dengue infektsioon (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Dengvaxia't tuleb kasutada ametlike soovitude kohaselt.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lapsed ja täiskasvanud vanuses 6...45 aasta

Vaktsineerimisskeem koosneb manustamiskõlblikuks muudetud annuse (0,5 ml) kolmest süstist, mis manustatakse 6-kuuliste intervallidega.

Revaktsineerimine

Revaktsineerimisannuse(annuste) lisaväärtust ja sobivat ajastust ei ole kindlaks tehtud. Olemasolevad andmed on toodud lõigus 5.1.

Lapsedvanuses alla 6 aastat

Dengvaxia't ei tohi kasutada lastel vanuses alla 6 aasta (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Ohutus ja efektiivsus alla 6-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Manustamisviis

Dengvaxia't tohib manustada ainult isikutele, kellel on varasemalt kinnitatud dengue infektsioon. Eelnev dengue infektsioon tuleb kinnitada uuringuga, mis on dokumenteeritud haigusloos või tehtud enne vaktsineerimist (vt lõik 4.4).

Immuniseerimine peab toimuma subkutaanse (s.c.) süstina, eelistatavalt õlavarre deltalihase piirkonda.

Mitte manustada intravaskulaarse süstina.

Dengvaxia manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes või pärast varasemat Dengvaxia või samu koostisaineid sisaldavate vaktsiinide manustamist.
- Isikud, kellel on kaasasündinud või omandatud rakuline immuunpuudulikkus; k.a immunosupressiivne ravi nagu keemiaravi või süsteemne ravi kortikosteroidide suurte annustega (nt 20 mg või 2 mg/kg prednisooni 2 nädala jooksul või kauem) vaktsineerimisele eelnenud 4 nädala jooksul.
- Sümptomaatilise HIV-infektsiooniga isikud või asümptomaatilise HIV-infektsiooniga isikud, kui kaasub tõendatud immuunfunktsiooni puudulikkus.
- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Imetavad naised (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Meditasiiniline abi ja järelvalve peavad olema alati kättesaadavad kohe kasutamiseks, juhul kui vaktsiini manustamisele järgneb anafülaktiline reaktsioon.

Kaasuv haigus

Dengvaxia manustamine tuleb edasi lükata isikutel, kellel on mõõduka kuni kõrge palavikuga haigus või äge haigestumine.

Sünkoop

Pärast või isegi enne süstitavate vaktsiinide manustamist võib tekkida sünkoop (minestamine). Oluline on rakendada meetmeid minestamisest tingitud vigastuste vältimiseks ja ohjamiseks.

Vaktsineerimiseelne uuring enne dengue infektsiooni

Isikuid, kes ei ole varem dengue viirusega nakatunud, ei tohi vaktsineerida haiglaravi nõudva dengue palaviku riski suurenemise tõttu ja neil isikutel on kliiniliste uuringute pikaajalise järelkontrolli ajal täheldatud kliiniliselt rasket dengue palavikku (vt lõik 4.8).

Kui dokumenteeritud teave eelneva dengue viirusinfektsiooni kohta puudub, tuleb eelneva infektsiooni olemasolu kinnitada uuringuga enne vaktsineerimist (vt lõik 4.2). Valepositiivse uuringutulemusega isikute vaktsineerimise vältimiseks tuleb kasutada vastavalt ametlikele soovitudele ainult neid uuringumeetodeid, mis toimivad adekvaatselt haiguse kohaliku epidemioloogia spetsiifilisuse ja ristreaktsioonide tingimustes.

Mitteendemiilistes piirkondades või madala levikuga piirkondades tuleb vaktsiini kasutada ainult isikutel, kellel on suur tõenäosus tulevikus dengue palavikuga kokku puutuda.

Mida väiksem on tegelike seropositiivsete isikute osakaal, seda suurem on risk saada valeseropositiivne analüüsitulemus uuringuga, mida kasutatakse dengue palaviku serostaatuse määramiseks. Seega peavad vaktsineerimiseelsed uuringud ja vaktsineerimine piirduma isikutega, kellel on olnud kunagi suur tõenäosus dengue palavikuga nakatuda (nt isikud, kes elasid enne endemiilistes piirkondades või viibisid seal korduvalt). Eesmärk on minimeerida riski, saada valepositiivne uuringutulemus.

Patsientide erirühmad

Fertiilses eas naised

Rasestumisvõimelised naised peavad pärast iga annuse manustamist vähemalt ühe kuu jooksul kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Reisijad

Puuduvad kliinilised andmed, mis toetaksid nende isikute vaktsineerimist, kes elavad mitteendemiilistes piirkondades, kus on väike dengue infektsiooni esinemise tõenäosus, ja kes reisivad endemiilistesse piirkondadesse vaid aeg-ajalt, seetõttu ei ole soovitatav neid isikuid vaktsineerida.

Kaitse

Kaitsev immuunvastus Dengvaxia toimel ei pruugi tekkida kõikidel vaktsineeritudel. Pärast vaktsineerimist on soovitatav jätkata sääsehammustuste vastaste isiklike kaitsevahendite kasutamist.

Dengvaxia sisaldab fenüülalaniini, naatriumi ja sorbitooli

Dengvaxia sisaldab 8 mikrogrammi fenüülalaniini ühes 0,5 ml annuses. Fenüülalaniin võib olla kahjulik kui patsiendil on fenüülketonuuria, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral fenüülalaniini ei lammutata ja see koguneb organismi.

Dengvaxia sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,5 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Dengvaxia sisaldab 1,76 milligrammi sorbitooli ühes 0,5 ml annuses.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Patsientidel, kes saavad ravi immunoglobuliinidega või immunoglobuliine sisaldavate veretoodetega, nt vere või vereplasmaga, on soovitatav pärast ravi lõppu ja enne Dengvaxia manustamist oodata vähemalt 6 nädalat, eelistatavalt 3 kuud, et vältida vaktsiinis sisalduvate nõrgestatud viiruste neutraliseerimist.

Dengvaxia't ei tohi manustada isikutele, kes on vaktsineerimisele eelnenud 4 nädala jooksul saanud immunosupressiivset ravi, nt keemiaravi või süsteemset ravi kortikosteroidide suurte annustega (vt lõik 4.3).

Kasutamine koos teiste vaktsiinidega

Dengvaxia koosmanustamist Tdap'iga (teetanuse toksoid, vähendatud difteeria toksoid ja atsellulaarne läkaköha vaktsiin, adsorbeeritud) on hinnatud ühes kliinilises uuringus (629 dengue palaviku seropositiivset isikut, vanuses 9 kuni 60 aastat). Dengvaxia esimese annusega samaaegselt manustatud Tdap korduva annuse poolt esile kutsutud humoraalse immuunvastuse samaväärsus kõigile Tdap antigeenidele võrreldes järjestikuse manustamisega saavutati, kui seda mõõdeti 28 päeva pärast Tdap kordusannust dengue palaviku seropositiivsetel isikutel. Dengue palaviku seropositiivsetel isikutel kutsus esimene Dengvaxia annus esile sarnase immuunvastuse (antikehade tiitrite geomeetriliste keskmiste [GMT-de] ja seropositiivsuse määrade osas) kõigi 4 dengue palaviku serotüübi vastu nii samaaegse kui ka järjestikuse manustamise rühmades.

Dengvaxia't on hinnatud kahes kliinilises uuringus kahe- ja neljavalentse HPV vaktsiiniga (inimese papilloomiviiruse vaktsiin, rekombinantne) (305 dengue palaviku seropositiivset isikut, vanuses 9 kuni 14 aastat ja 197 dengue palaviku seropositiivset isikut, vanuses 9 kuni 13 aastat). Kahe- ja neljavalentsete HPV vaktsiinide / Dengvaxia humoraalse immuunvastuse samaväärsust 28 päeva pärast viimast süsti ei saanud hinnata, sest hinnatavate isikute arv oli piiratud. Immunogeensuse analüüsid samaaegse manustamise rühmas ja järjestikuse manustamise rühmas olid ainult kirjeldavad.

Kahevalentse HPV vaktsiini GMT määrad olid sarnased nii samaaegsel kui ka järjestikusel manustamisel ning rühmadevahelised GMT määrade suhe (samaaegne/järjestikune manustamine) oli nii HPV-16 kui ka HPV-18 puhul ligikaudu 1. GMT määrade suhe rühmade vahel (samaaegne/järjestikune manustamine) oli kõigi 4 dengue serotüübi puhul 1-le lähedal.

Neljavalentse HPV puhul oli rühmadevahelise GMT määrade suhe (samaaegne/järjestikune manustamine) HPV-6 puhul ligikaudu 1 ja HPV-11, HPV-16 ja HPV-18 puhul ligikaudu 0,80. GMT määrade suhe rühmade vahel (samaaegne/järjestikune manustamine) oli serotüüpide 1 ja 4 puhul ligikaudu 1 ning serotüüpide 2 ja 3 puhul 0,80 lähedal.

Nende tähelepanekute kliiniline tähtsus ei ole teada.

Üheski nendes uuringutes ei ilmnenud tõendeid reaktogeensuse suurenemise või vaktsiinide ohutusprofiili muutuste kohta, kui Tdap või HPV vaktsiine manustati koos Dengvaxia'ga.

Kui Dengvaxia't tuleb manustada samaaegselt teise süstitava vaktsiiniga, tuleb vaktsiine alati manustada erinevatesse süstekohtadesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed ei näita mis tahes otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Andmed Dengvaxia kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Need andmed ei ole piisavad, et järeldada Dengvaxia toime võimalikku puudumist rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ja sünnijärgsele arengule.

Dengvaxia on nõrgestatud elusvaktsiin, mistõttu on Dengvaxia manustamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Rasestumisvõimelised naised peavad pärast iga annuse manustamist vähemalt ühe kuu jooksul kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet laktatsioonile.

On väga vähe kogemusi dengue viiruse eritumise kohta rinnapiima.

Arvestades, et Dengvaxia on nõrgestatud elusvaktsiin ning turuletulekujärgseid andmeid Dengvaxia kasutamise kohta imetavatel naistel on väga vähe, on vaktsiin imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Spetsiifilisi fertiilsusuuringuid ei ole tehtud.

Loomkatsed ei näita mis tahes kahjulikku toimet naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dengvaxia'l on minimaalne toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Dengue viiruse vaktsineerimiseelse mis tahes seroloogilise staatusega isikutel vanuses 6...45 aastat olid kõige sagedamini teatatud reaktsioonid peavalu (51%), süstekoha valu (49%), halb enesetunne (41%), müalgia (43%), astenia (32%) ja palavik (14%).

Kõrvaltoimed tekkisid 3 päeva jooksul pärast vaktsineerimist, välja arvatud palavik, mis ilmnes 14 päeva jooksul pärast süstimist. Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ning lühiajalised (0...3 päeva).

Süsteemsed kõrvaltoimed olid pärast teist ja kolmandat süsti pigem harvemad, võrreldes esimese süstiga.

Allergilistest, sh anafülaktilistest reaktsioonidest on teatatud väga harva.

Dengue seropositiivsetel isikutel täheldati üldiselt samu kõrvaltoimeid, kuid väiksema esinemissagedusega.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud järgmiste sageduskategooriate alusel:

väga sage: $\geq 1/10$,

sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$,

aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$,

harv: $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$,

väga harv: $< 1/10\ 000$.

Kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes 28 päeva jooksul pärast mis tahes süsti uuritavatel vanuses 6...45 aastat, 1492 täiskasvanu ja 4434 lapsega reaktogeensuse alartühmas, ning turuletulekujärgsed kõrvaltoimed on esitatud **tabelis 1** laste kohta vanuses 6...17 aastat ja **tabelis 2** täiskasvanute kohta vanuses 18...45 aastat.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed lastel (vanuses 6...17 aastat)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Ülemiste hingamisteede infektsioon
	Harv	Nasofarüngiit
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Allergilised, k.a anafülaktilised reaktsioonid*
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Harv	Pearinglus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Rinorröa Köha Valu suus ja neelus
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Oksendamine
	Harv	Iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Harv	Lööve Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Müalgia
	Harv	Valu kaelas
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Halb enesetunne Asteenia Palavik Süstekoha reaktsioonid (valu, erüteem)
	Sage	Süstekoha turse
	Aeg-ajalt	Süstekoha reaktsioonid (sügelus, induratsioon, veritsus, hematoom)
	Harv	Külmavärinad

* Spontaanselt teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed täiskasvanutel (vanuses 18...45 aastat)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Ülemiste hingamisteede infektsioon Nasofarüngiit
	Aeg-ajalt	Lümfadenopaatia
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Lümfadenopaatia
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Allergilised, k.a anafülaktilised reaktsioonid*
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Peapööritus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Valu suus ja neelus Köha
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Iiveldus Oksendamine Suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Müalgia
	Aeg-ajalt	Valu kaelas Artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas Halb enesetunne Asteenia
	Sage	Palavik Süstekoha reaktsioonid (erüteem, hematoom, turse, sügelus)

	Aeg-ajalt	Süstekoha reaktsioonid (induratsioon, soojus Väsimus Külmavärinad
	Harv	Süstekoha veritsus

* Spontaanselt teatatud kõrvaltoimed.

Haiglaravi vajanud ja/või kliiniliselt raske dengue palavik ohutuse pikaajalise järelkontrolli andmetes

Kolme efektiivsusuuringu esimesest süstist alanud pikaajalise järelkontrolli uurivas analüüsis on täheldatud varem dengue viirusega nakatumata vaksineeritud suuremat riski hospitaliseerimiseks dengue palaviku, sealhulgas kliiniliselt raske dengue palaviku (valdavalt 1. ja 2. astme (WHO 1997) hemorraagilise dengue palaviku) tõttu. Kesksete kliiniliste uuringute käigus saadud andmed näitavad, et 6-aastase järelkontrolliperioodi jooksul suurenes 6...16-aastastel eelneva dengue infektsioonita Dengvaxia'ga vaksineeritud isikutel raske dengue palaviku risk võrreldes sama vanuserühma vaksineerimata isikutega. Pikaajalise analüüsi tulemused näitavad, et riski suurenemine tekkis peamiselt 3. aastal pärast esimest süsti.

Sellist suurenenud riski ei täheldatud isikutel, kes olid dengue viirusega varem nakatunud (vt lõik 5.1).

Lapsed

Lapsed vanuses 6...17 aastat

Lastel täheldati palavikku ja süstekoha erüteemi sagedamini (väga sage) kui täiskasvanutel (sage). Urtikaariast (harv) teatati ainult 6...17-aastastel uuritavatel (mitte ühtegi juhtu täiskasvanul).

Lapsed vanuses alla 6 aasta, st väljaspool vanuselist näidustust

Alla 6-aastaste reaktogeensuse alarühma kuulus 2192 uuritavat, kelle vanus oli järgmine: 1287 kuni 2-aastast uuritavat ja 905 uuritavat vanusevahemikus 2...5 aastat.

2...5-aastastel uuritavatel teatati sagedamini (sagedu: väga sage) süstekoha erüteemist ja tursesest kui uuritavatel vanuses üle 6 aasta ning täiendavatest kõrvalnähtudest (sagedus: aeg-ajalt): makulopapulaarne lööve ja söögiisu vähenemine.

2...5-aastaste eelneva dengue infektsioonita isikute ohutuse pikaajalise järelkontrolli andmed näitasid vaksineeritud suuremat riski haiglaravi vajava dengue palaviku, k.a kliiniliselt raske dengue palaviku tekkeks, võrreldes vaksineerimata isikutega (vt lõik 4.4).

Kuni 2-aastastel uuritavatel olid pärast igat Dengvaxia süsti kõige sagedamad kõrvaltoimed palavik, ärrituvus, isutus, ebanormaalne nutt ja süstekoha hellus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#))* kaudu..

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid, ATC kood: J07BX/ ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Dengvaxia sisaldab nõrgestatud elusviirusi. Pärast manustamist paljunevad viirused lokaalselt ja kutsuvad esile dengue viiruse nelja serotüübi vastaste neutraliseerivate antikehade moodustumise ja rakulise immuunvastuse (üksikasjalikud andmed vt alalõik „*Immunogeensus*“).

Kliiniline efektiivsus

Dengvaxia kliinilist efektiivsust hinnati 3 uuringus: üks toetav IIb faasi efektiivsusuuring (CYD23) Tais ja 2 keskset suuremahulist III faasi efektiivsusuuringut, CYD14 Aasias (Indoneesia, Malaisia, Filipiinid, Tai, Vietnam) ja CYD15 Ladina-Ameerikas (Brasiilia, Kolumbia, Honduuras, Mehhiko, Puerto Rico).

IIb faasi uuringus juhuslikustati kokku 4002 uuritavat vanuses 4...11 aastat Dengvaxia või kontrollrühma, sõltumata eelnevast dengue infektsioonist. Nendest uuritavatest 3285 uuritavat olid vanuses 6...11 aastat (2184 vaktsiini rühmas ja 1101 kontrollrühmas).

Kahes keskses III faasi uuringus (CYD14 JA CYD15) juhuslikustati kokku 31 000 uuritavat vanuses 2...16 aastat Dengvaxia või platseeborühma, sõltumata eelnevast dengue infektsioonist. Nendest uuritavatest olid vanuses 6...16 aastat 19 107 uuritavat, kellele manustati Dengvaxia't (5193 uuritavat uuringus CYD14 ja 13 914 uuritavat uuringus CYD15), ja 9538 uuritavat, kellele manustati platseebot (2598 uuritavat uuringus CYD14 ja 6940 uuritavat uuringus CYD15).

Uuringute CYD14 ja CYD15 alguses oli dengue seroloogiline levimusmäär uuringukohtade üldpopulatsioonis uuringu CYD14 piirkonnas (Aasia ja Vaikne ookean) 52,8%...81,1% ning uuringu CYD15 piirkonnas (Ladina-Ameerika) 55,7%...92,7%.

Efektiivsust hinnati 25-kuulises aktiivfaasis, mille vältel oli jälgimine kavandatud maksimaalselt avastama viroloogiliselt kinnitatud dengue (*virologically-confirmed dengue*, VCD) juhtusid, sõltumata nende raskusest. Süмптоomaatiliste dengue juhtude tuvastamine algas esimese süsti päeval ning kestis kuni 13 kuud pärast kolmandat süsti.

Esmase tulemusnäitajana võrreldi vaktsiini rühma ja kontrollrühma vahel süмптоomaatiliste VCD juhtude haigestumust 12-kuulisel perioodil alates 28 päeva möödumisest pärast kolmandat süsti.

Vaktsiini efektiivsuse uurimuslikud analüüsid dengue seroloogilise staatuse alusel, mõõdetuna naastu reduktsiooni neutralisatsioonitestiga (*plaque reduction neutralization test*, PRNT50) uuringueelselt (enne esimest süsti), tehti CYD14 ja CYD15 uuringus kummaski 2000 uuritavaga alarühmas ning 300 uuritavaga alarühmas CYD23 uuringus. Selle alarühma 2580 uuritavast vanuses 6...16 aastat (ligikaudu 80%), kellel oli dengue seroloogiline leid lähteväärtusena positiivne, manustati vaktsiini 1729 uuritavale (656 uuritavat uuringus CYD14 ja 1073 uuritavat uuringus CYD15) ning platseebot 851 uuritavale (339 uuringus CYD14 ja 512 uuringus CYD15; vt ka alalõik „*Immunogeensus*“).

Kliinilise efektiivsuse andmed mis tahes seroloogilise staatusega uuritavatel vanuses 6...16 aastat endeemilises piirkonnas.

Tabelis 3 on esitatud vaktsiini efektiivsuse (VE) tulemused vastavalt esmasele tulemusnäitajale (süмптоomaatilised VCD juhud, mis tekkisid 25-kuulise perioodi vältel pärast esimest annust) uuritavatel vanuses 6...16 aastat (mis tahes seroloogiline staatus enne uuringut) uuringutes CYD14, CYD15 ja CYD23.

Tabel 3. VE mis tahes 4 serotüübi sümptomaatiliste VCD juhtude alusel 25-kuulise perioodi vältel pärast esimest annust uuritavatel vanuses 6...16 aastat (mistahes seroloogiline staatus enne uuringut)

	CYD14		CYD15		CYD23		Koond CYD14+CYD15		Koond* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm
Juhud/ isik- aasta	166/1035 2	220/5039	227/2688 3	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
VE % (95%CI)	63,3 (54,9; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

N: uuritavate arv uuringus

Juhud: uuritavate arv, kellel oli vähemalt üks virooloogiliselt kinnitatud sümptomaatiline dengue episood nimetatud perioodil.

Inimaastad: riskiperioodi ajaline summa (aastad) uuritavatel uuringuperioodi vältel.

CI: usaldusvahemik.

*CYD14, CYD15 ja CYD23 koondtulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega, sest uuringutes CYD14/15 ja CYD23 dengue palaviku kinnitamiseks kasutatud analüüsid ja ägeda febrilise haiguse definitsioonid olid erinevad.

Kõik kolm uuringut, CYD14, CYD15 ja CYD23, tõendasid Dengvaxia efektiivsust mis tahes 4 serotüübi sümptomaatiliste VCD juhtude korral 6...16 aasta vanustel uuritavatel (vt **tabel 3**).

Kliinilise efektiivsuse andmed uuringueelselt seropositiivsetel uuritavatel vanuses 6...16 aastat endeemilistes piirkondades.

VE sümptomaatiliste VCD juhtude alusel 6...16-aastastel uuritavatel

Tabelis 4 on esitatud vaktsiini efektiivsuse (VE) tulemused vastavalt uurimuslikule analüüsile sümptomaatiliste VCD juhtude kohta, mis tekkisid 25-kuulise perioodi vältel pärast esimest annust uuringute CYD14, CYD15 ja CYD23 immunogeensuse alarühma uuritavatel vanuses 6...16 aastat, kes olid uuringueelselt seropositiivsed.

Tabel 4. VE mis tahes 4 serotüübi sümptomaatiliste VCD juhtude alusel 25-kuulise perioodi vältel pärast esimest annust uuritavatel vanuses 6...16 aastat (dengue seropositiivsed enne uuringut)

	CYD14		CYD15		CYD23		Koond CYD14+CYD15		Koond* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm	Kontroll- rühm	Vaktsiini rühm
Juhud/ inimaasta	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (95%CI)	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

N: uuritavate arv uuringus

Juhud: uuritavate arv, kellel oli vähemalt üks virooloogiliselt kinnitatud sümptomaatiline dengue episood nimetatud perioodil.

Inimaastad: riskiperioodi ajaline summa (aastad) uuritavatel uuringuperioodi vältel.

CI: usaldusvahemik.

NC: ei arvatud (juhtude puudumine vaktsiini ja kontrollrühmas ei võimalda arvutada VE ja CI väärtusi).

*CYD14, CYD15 ja CYD23 koondtulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega, sest uuringutes CYD14/15 ja CYD23 dengue palaviku kinnitamiseks kasutatud analüüsid ja ägeda febrilise haiguse definitsioonid olid erinevad.

Vaktsiini efektiivsus (VE) sümptomaatiliste VCD juhtude korral 25-kuulisel perioodil pärast esimest süsti uuringueelselt seropositiivsetel uuritavatel vanuses 9...16 aastat ja uuringute CYD14, CYD15 ja CYD23 immunogeensuse alarühma koondandmetel on hinnanguliselt 81,9% (95% CI: 67,2; 90,0).

Need neli serotüüpi aitasid kaasa üldisele vaktsiini efektiivsusele (VE). Andmed on piiratud, kuna uuringueelne immunostaatus koguti esialgu piiratud uuritavate alarühmas. VE sümptomaatiliste VCD juhtudel korral serotüüp 1 [76,8 (46,1; 90,0)] ja serotüüp 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] on tavaliselt madalam võrreldes serotüüp 3-ga [89,6 (63,7; 97,0)] ja serotüüp 4-ga [96,5 (73,4; 99,5)] 25-kuulise perioodi vältel pärast esimest annust, 6...16-aastastel uuritavatel, kes olid uuringueelselt seropositiivsed (immunogeensuse alarühm uuringutes CYD14, CYD15 ja CYD23).

Tõhusus kipub olema veidi madalam 6...8-aastastel lastel võrreldes 9...16-aastaste lastega.

VE haiglaravi ja rasked VCD juhud 6...16-aastastel isikutel

Uuringueelselt seropositiivsetel uuritavatel vanuses 6...16 aastat (immunogeensuse alarühm) teatati esimesele süstile järgnenud 25-kuulise perioodi vältel kahest kliiniliselt raskest VCD juhust, neist üks uuringu CYD14 ja teine uuringu CYD15 kontrollrühmas, kuid mitte ühestki juhust vaktsiini rühmas. Uuringu CYD14 kontrollrühmas oli kaheksa hospitaliseeritud VCD juhtu, kuid vaktsiini rühmas ei olnud ühtki juhtu, ning uuringu CYD15 kontrollrühmas oli kaks hospitaliseeritud VCD juhtu, kuid vaktsiini rühmas ei olnud ühtki juhtu. Need andmed ei võimalda teha tõeseid järeldusi väikese juhtude arvu tõttu immunogeensuse alarühmas.

Efektiivsust hinnati mõõduka kuni kõrge endeemilistes piirkondades. Kaitse ulatust ei saa ekstrapoleerida muudele epidemioloogilistele olukordadele.

Kliinilise efektiivsuse andmed 17...45 aasta vanustel isikutel endeemilises piirkonnas

Endeemilise piirkonna 17...45 aasta vanustel isikutel ei ole kliinilist efektiivsust uuritud. Vaktsiini kliiniline efektiivsus põhineb immunogeensusandmete ülekandmisel (vt alljärgnev lõik *Immunogeensusandmed uuritavatel vanuses 18...45 aastat endeemilistes piirkondades*).

Pikaajaline kaitse

Piiratud andmed viitavad suundumusele, et tõhusus aja jooksul väheneb. Viimase kahe jälgimisaasta jooksul (5. ja 6. aasta) pärast algannust oli vaktsiini efektiivsus sümptomaatilise VCD vastu (immunogeensuse alarühm, ühendatud uuringud CYD14+CYD15) 6...16-aastastel uuritavatel 14,6% (95% CI: -74,7; 58,3), kellel oli eelnevalt dengue palavik. Efektiivsuse püsivus võib varieeruda sõltuvalt epidemioloogilisest olukorrast.

Immunogeensus

Kaitse immuunkorrelatsiooni ei ole kindlaks tehtud. Kliinilise arenduse ajal koguti immunogeensusandmeid kokku 7262 uuritavalt vanuses 9 kuud kuni 60 aastat, kes said vähemalt ühe vaktsiinisisüsti.

Neist uuritavast said kokku 3498 endeemiliste piirkondade uuritavat, kes olid immuunsed dengue palavikule, vanuses 6...45 aastat vähemalt ühe Dengvaxia süsti. Enamik uuritavatest olid vanuses 6...17 aastat (n=2863).

Kliinilise arenduse ajal määrati iga serotüübi neutraliseerivate antikehade tiiter naastu reduktsiooni pidurduse neutralisatsioonianalüüsiga (*plaque reduction neutralization test*, PRNT) ja esitati tiitrite geomeetrilise keskmisena (*geometric mean titer*, GMT).

Järgnevat tabelites on uuringueelne (enne esimest süsti) dengue seroloogiline staatus defineeritud kui:

- dengue seropositiivsus kui PRNT50 tiiter ≥ 10 [1/dil] (madalaim määramispiir, *lower limit of quantification*, LLOQ) vähemalt ühe serotüübi suhtes;
- dengue seronegatiivsus kui PNRT50 tiiter $<$ mis tahes 4 serotüübi madalaim määramispiir.

Immunogeensusandmed uuritavatel vanuses 6...8 aastat endeemilistes piirkondades

Tabelis 5 on esitatud GMT väärtused 28 päeva pärast 3. annust uuritavatel vanuses 6...8 aastat uuringus CYD14.

Tabel 5. Immunogeensus endeemiliste piirkondade dengue seropositiivsetel uuritavatel vanuses 6...8 aastat uuringus CYD14.

		1. serotüüp		2. serotüüp		3. serotüüp		4. serotüüp	
Uuring	N	GMT enne 1. süsti (95%CI)	GMT pärast 3. süsti (95%CI)	GMT enne 1. süsti (95%CI)	GMT pärast 3. süsti (95%CI)	GMT enne 1. süsti (95%CI)	GMT pärast 3. süsti (95%CI)	GMT enne 1. süsti (95%CI)	GMT pärast 3. süsti (95%CI)
CYD14	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86,0; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63,0)	175 (145; 211)

N: uuritavate arv, kellel asjakohase tulemusnäitaja puhul on antikehade tiiter teada

Dengue seropositiivsed uuritavad on uuritavad, kellel uuringu alguses on vähemalt ühe dengue serotüübi vastaste antikehade tiiter suurem või võrdne LLOQ-ga

CI: usaldusvahemik

CYD14: Indoneesia, Malaisia, Filipiinid, Tai, Vietnam.

Immunogeensusandmed uuritavatel vanuses 9...17 aastat endeemilistes piirkondades

Tabelis 6 on esitatud GMT väärtused 28 päeva pärast 3. annust uuritavatel vanuses 9...16 aastat uuringutes CYD14 ja CYD15.

Tabelis 6 on esitatud 3. annuse järgsed GMT väärtused uuritavatel vanuses 9...16 aastat uuringutes CYD14 ja CYD15.

Tabel 6. Immunogeensus endeemiliste piirkondade dengue seropositiivsetel uuritavatel vanuses 9...16 aastat uuringutes CYD14 ja CYD15.

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

N: uuritavate arv, kellel asjakohase tulemusnäitaja puhul on antikehade tiiter teada

Dengue seropositiivsed uuritavad on uuritavad, kellel uuringu alguses on vähemalt ühe dengue serotüübi vastaste antikehade tiiter suurem või võrdne LLOQ-ga

CI: usaldusvahemik

CYD14: Indoneesia, Malaisia, Filipiinid, Tai, Vietnam.

CYD15: Brasiilia, Kolumbia, Honduuras, Mehhiko, Puerto Rico.

Immunogeensusandmed uuritavatel vanuses 18...45 aastat endeemilistes piirkondades

Lõpliku CYD dengue vaktsiini immunogeensusust endeemiliste piirkondade täiskasvanutel vanuses 18...45 aastat hinnati 3 uuringus, mis kõik toimusid Aasia-Vaikse ookeani regioonis (CYD22 Vietnamis, CYD28 Singapuris ja CYD47 Indias).

Tabelis 7 on esitatud GMT väärtused 28 päeva pärast 3. annust uuritavatel vanuses 18...45 aastat.

Tabel 7. Immunogeensus endeemiliste piirkondade dengue seropositiivsetel uuritavatel vanuses 18...45 aastat.

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

N: uuritavate arv, kellel asjakohase tulemusnäitaja puhul on antikehade tiiter teada

Dengue seropositiivsed uuritavad on uuritavad, kellel uuringu alguses on vähemalt ühe dengue serotüübi vastaste antikehade tiiter suurem või võrdne LLOQ-ga

CI: usaldusvahemik

CYD28: Väikese endeemilisusega riik

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapur; CYD47: India

Efektiivsuse ülekandmine põhineb ülaloodud teadaolevatel andmetel ja üldistel tulemustel. Olemasolevad uuringuandmed immunogeensususe kohta endeemiliste piirkondade täiskasvanutel vanuses 18...45 aastat näitavad, et pärast 3. süsti on GMT väärtused iga serotüübi suhtes täiskasvanutel üldiselt suuremad kui lastel ja noorukitel uuringutes CYD14 ja CYD15. Seetõttu on endeemiliste piirkondade täiskasvanutel immuunkaitse ootuspärane, ehkki efektiivsuse tegelik ulatus võrreldes lastel ja noorukitel täheldatuga ei ole teada.

Antikehade pikaajalise püsivuse andmed

Uuringutes CYD14 ja CYD15 püsisid GMT väärtused 6-aastastel ja vanematel isikutel pärast kolmandat annust kuni 5 aastat. Viiendal aastal pärast kolmandat süsti olid GMT väärtused endiselt kõrgemad kui vaktsineerimiseelsed GMT väärtused, hoolimata GMT väärtuste langusest kõigi 4 serotüübi suhtes võrreldes kolmanda annuse järgse GMT väärtustega. GMT väärtused sõltuvad vanusest ja vaktsineerimiseelsest dengue seroloogilisest staatusest.

Revaktsineerimise mõju hinnati 9...50-aastastel isikutel, kes elasid endeemilistes piirkondades pärast 3-annuselist skeemi (uuringud CYD63, CYD64, CYD65). Pärast korduvannust ei täheldatud või täheldati vähest neutraliseerivate antikehade tiitrite ajutist suurenemist. Revaktsineerimise toime oli serotüüpide ja uuringute lõikes erinev. Miks on Dengvaxia korduvannuse toime puudulik/piiratud, jääb mehhanismide ja kliiniliste mõjude seisukohalt arusaamatuks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dengvaxia'ga ei ole farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, sealhulgas paikse talutavuse hindamise katsed ning arengu- ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised ohutusandmed ei ole näidanud erilist riski inimesele. Leviku-uuringus Dengvaxia RNA levimist ei olnud, seega puudub risk haigustekitajate keskkonda sattumiseks või ülekandumiseks vaktsineeritute kaudu. Neurovirulentsuse uuring näitab, et CYD dengue viiruse vaktsiin ei ole neurotoksiline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

Asendamatud aminohapped, k.a fenüülalaniin
Asendatavad aminohapped
Arginiinvesinikkloriid
Sahharoos
Trehaloosdihüdraat
Sorbitool (E420)
Trometamool
Urea
Vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks

Lahusti:

Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Dengvaxia't ei tohi segada mis tahes teiste vaktsiinidega või ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast kaasasoleva lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist peab Dengvaxia't säilitama külmkapis (2 °C...8 °C) ja ära kasutama 6 tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast Dengvaxia manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- Pulber (5 annust) viaalis (I tüüpi klaas), millel on punnkork (halobutüül) ja äratõmmatav kork (alumiinium, polüpropüleen) + 2,5 ml lahustit viaalis (I tüüpi klaas), millel on kolvikork (halobutüül) ja äratõmmatav kork (alumiinium, polüpropüleen).

Pakendi suurus on 5.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vältida tuleb kokkupuudet desinfektsioonivahenditega, sest see võib vaktsiini viirused inaktiveerida.

Enne manustamist tuleb Dengvaxia muuta manustamiskõlblikuks.

Dengvaxia manustamiskõlblikuks muutmiseks süstitakse kogu tumehalli äratõmmatava korgiga 5-annuselises viaalis sisalduv lahusti (0,9% naatriumkloriidi lahus) steriilse süstla ja nõela abil külmuivatatud pulbrit sisaldavasse pruunika äratõmmatava korgiga 5-annuselisesse viaali.

1. Lahusti viaali viimiseks tuleb kasutada steriilset süstalt ja nõela. Nõel peab olema kindlalt süstla külge kinnitatud, pöörates seda veerandi võrra.
2. Süstige kogu (tumehalli äratõmmatava korgiga) viaalis sisalduv lahusti pulbrit sisaldavasse (pruunika äratõmmatava korgiga) viaali.
3. Keerutage viaali kergelt, kuni pulber on lahustunud.

Enne manustamist tuleb suspensiooni visuaalselt kontrollida. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on Dengvaxia läbipaistev, värvitu vedelik, milles võib leiduda valgeid kuni poolläbipaistvaid (endogeenset päritolu) osakesi.

Pärast täielikku lahustumist tõmmatakse steriilsesse süstlasse 0,5 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni. Iga 5 annuse viaalist süstlasse tõmbamisel tuleb kasutada uut steriilset süstalt ja nõela. Soovitatav nõela suurus on 23G või 25G.

Enne igat süstimist tuleb manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni uuesti õrnalt keerutada.

Pärast kaasasoleva lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist tuleb Dengvaxia ära kasutada 6 tunni jooksul.

Osaliselt kasutatud mitmeannuselisi viaale tuleb säilitada temperatuurivahemikus 2 °C...8 °C (st külmkapis) ja valguse eest kaitstult.

Järelejäänud vaktsiiniannused tuleb hävitada kas immuniseerimise tsükli lõppedes või 6 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist, olenevalt kumb saabub esimesena.

Osaliselt kasutatud mitmeannuseline viaal tuleb kohe ära visata, kui:

- annuse steriilset süstlasse tõmbamist ei ole täielikult järgitud;
- kui manustamiskõlblikuks muutmiseks või iga eelmise annuse süstlasse tõmbamiseks ei kasutatud uut steriilset süstalt ja nõela;
- kui on mis tahes kahtlus, et osaliselt kasutatud viaal on saastunud;
- kui on nähtavaid saastumise tunnuseid, nt muutunud välimus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1338/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. detsember 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 vabastab ravimipartii ametlikuks kasutamiseks riiklik laboratoorium või selleks eesmärgiks määratud laboratoorium.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Dengvaxia turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima teavitusprogrammi sisu ja vormi, k.a teabeedastusmeetodi ja -viisi ning programmi kõik teised aspektid.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Dengvaxia't turustatakse, saavad kõik tervishoiutöötajad, kes võivad Dengvaxia't kasutada, järgmised teabematerjalid:

- arsti õppematerjalid.

Arsti õppematerjalid peavad sisaldama:

- ravimi omaduste kokkuvõtet;
- juhendit tervishoiutöötajatele.

Juhend tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmist olulist teavet:

- isikutel, kes ei ole varem dengue viirusega nakatunud, on raske dengue palaviku ja/või hospitaliseerimise kõrgem risk pärast vaktsineerimist;
- tervishoiutöötajad peavad enne vaktsineerimist dokumenteerima eelnenud dengue infektsiooni, seda tuleb hinnata laboriuuringutega kinnitatud dengue palaviku või seroloogiliste testide abil;
- tervishoiutöötajad peavad olema teadlikud, et nende kasutatavad testid toimivad adekvaatselt haiguse kohaliku epidemioloogia spetsiifilisuse ja ristreaktsioonide tingimustes,
- tervishoiutöötajad peavad olema teadlikud dengue palaviku varajastest tunnustest.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
Pulber (1 annus) viaalis + 0,5 ml lahustit süstlis koos 2 eraldi nõelaga.
Pulber (1 annus) viaalis + 0,5 ml lahustit süstlis
Pakendis 1 tk või 10 tk.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dengvaxia, süstesuspensiooni pulber ja lahusti süstlis
dengue palaviku tetravalentne vaktsiin (elus, nõrgestatud)

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks annus (0,5 ml) kollapalaviku dengue viiruse (elus, nõrgestatud) igat kimäärset serotüüpi (1, 2, 3 ja 4) 4,5...6,0 log₁₀ CCID₅₀.

3. ABIAINETE LOETELU

Abiained:

Pulber: asendamatud aminohapped, sealhulgas fenüülalaniin, asendatavad aminohapped, arginiinvesinikkloriid, sahharoos, trehaloosdihüdraat, sorbitool, trometamool, urea, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

Lahusti: naatriumkloriid (0,4%), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber (1 annus) viaalis + 0,5 ml lahustit süstlis koos 2 eraldi nõelaga

Pulber (1 annus) viaalis + 0,5 ml lahustit süstlis

Pakendis 1 tk või 10 tk.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Lugege pakendi infolehte enne ravimi kasutamist ja manustamiskõlblikuks muutmise juhiste saamiseks.

Lahustage Dengvaxia kaasasoleva lahustiga.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK.AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**Hoida külmkapis.**

Mitte lasta külmuda. Hoida valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist kasutada kohe.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**
Dengvaxia – pulber (1 annus) viaalis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dengvaxia, süstelahuse pulber
dengue palaviku tetravalentne vaktsiin (elus, nõrgestatud)
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK.AAAA}

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 annus
1D

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**
Dengvaxia – lahusti süstlis (0,5 ml)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahusti Dengvaxia manustamiskõlblikuks muutmiseks
NaCl (0,4%)

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK.AAAA}

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 annus – 0,5 ml
1D

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
Dengvaxia – pulber (5 annust) viaalis + 2,5 ml lahustit viaalis.
Pakendis 5 tk

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dengvaxia, süstesuspensiooni pulber ja lahusti mitmeannuselises konteineris
dengue palaviku tetravalentne vaktsiin (elus, nõrgestatud)

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks annus (0,5 ml) kollapalaviku dengue viiruse (elus, nõrgestatud) igat kimäärset serotüüpi (1, 2, 3 ja 4) 4,5...6,0 log₁₀ CCID₅₀.

3. ABIAINETE LOETELU

Abiained:

Pulber: asendamatud aminohapped, sealhulgas fenüülalaniin, asendatavad aminohapped, arginiinvesinikkloriid, sahharoos, trehaloosdihüdraat, sorbitool, trometamool, urea, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

Lahusti: naatriumkloriid (0,9%), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber (5 annust) viaalis + 2,5 ml lahustit viaalis
Pakendis 5 tk.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Lugege pakendi infolehte enne ravimi kasutamist ja manustamiskõlblikuks muutmise juhiste saamiseks.

Lahustage Dengvaxia kaasasoleva lahustiga.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK.AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**Hoida külmkapis.**

Mitte lasta külmuda. Hoida valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist kasutada 6 tunni jooksul, kui säilitatakse temperatuurivahemikus 2 °C...8 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1338/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHE****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**
Dengvaxia – pulber (5 annust) viaalis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dengvaxia, süstelahuse pulber
dengue palaviku tetravalentne vaktsiin (elus, nõrgestatud)
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK.AAAA}

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 annust
5D

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**
Dengvaxia – lahusti viaalis (2,5 ml)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahusti Dengvaxia manustamiskõlblikuks muutmiseks
NaCl (0,9%)

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK.AAAA}

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 annust – 2,5 ml
5D

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Dengvaxia, süstesuspensiooni pulber ja lahusti süstlis dengue palaviku tetravalentne vaktsiin (elus, nõrgestatud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne vaktsiini manustamist teile või teie lapsele lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- See vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dengvaxia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada teil või teie lapsel enne Dengvaxia kasutamist
3. Kuidas Dengvaxia't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dengvaxia't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dengvaxia ja milleks seda kasutatakse

Dengvaxia on vaktsiin. See aitab kaitsta teid või teie last dengue palaviku eest, mida põhjustavad dengue viiruse serotüübid 1, 2, 3 ja 4. Vaktsiin sisaldab neid viiruse 4 tüübi variante, mida on nõrgestatud nii, et need ei saa haigust põhjustada.

Dengvaxia't manustatakse uuringuga kinnitatud eelneva dengue viirusinfektsiooniga täiskasvanutele, noortele ja lastele (vanuses 6...45 aastat) (vt ka lõigud 2 ja 3).

Dengvaxia't tuleb kasutada ametlike soovitude kohaselt.

Kuidas vaktsiin toimib?

Dengvaxia stimuleerib organismi loomulikku kaitset (immuunsüsteemi) tootma antikehi, mis aitavad kaitsta dengue palavikku põhjustavate viiruste vastu, kui organism nendega tulevikus kokku peaks puutuma.

Mis on dengue viirus ja dengue palavik?

Dengue on viirusnakkus, mis levib nakatunud *Aedes*'e liigi sääskedega. Viirus võib nakatunud inimeselt teistele inimestele levida sääsehammustuste kaudu ligikaudu 4...5 päeva (maksimaalselt 12 päeva) jooksul alates esimeste sümptomite ilmnemisest. Dengue palavik ei kandu üle otse inimeselt inimesele.

Dengue palaviku tulemusena tekivad sümptomid, kaasa arvatud palavik, peavalu, valu silmade taga, lihase- ja liigesevalu, iiveldus, oksendamine, tursunud lümfisõlmed või nahalööve. Sümptomid kestavad tavaliselt 2...7 päeva. Dengue palavikku võib põdeda ka ilma sümptomiteta (seda nimetatakse asümptomaatiliseks).

Mõnikord võib dengue palavik olla nii tõsine, et võite vajada haiglaravi ning harvadel juhtudel võib see põhjustada surma. Raske dengue palaviku korral võib teil tekkida kõrge palavik ja mis tahes järgmistest sümptomitest: tugev kõhuvalu, kestev oksendamine, kiire hingamine, raske veritsus, mao veritsus, igemete veritsus, väsimustunne, rahutustunne, kooma, krambihood ja organpuudulikkus.

2. Mida on vaja teada teil või teie lapsel enne Dengvaxia kasutamist

Tagamaks, et Dengvaxia sobib teile või teie lapsele, on oluline teatada oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui mõni alltoodud punktidest kehtib teie või teie lapse suhtes. Kui seal on kirjas midagi, millest te aru ei saa, küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

Dengvaxia't ei tohi kasutada, kui teie või teie laps

- on Dengvaxia toimeainete või mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- on varasemalt saanud allergilise reaktsiooni pärast Dengvaxia kasutamist; allergilise reaktsiooni tunnused võivad olla sügelev lööve, õhupuudus ning näo ja keele turse;
- on nõrga immuunsüsteemiga (organismi loomupärane kaitsevõime); see võib olla tingitud geneetilisest defektist või HIV-nakkusest;
- kasutate immuunsüsteemi mõjutavat ravimit (näiteks suures annuses kortikosteroidid või keemiaravi); arst ei kasuta teil Dengvaxia't enne, kui ravi lõpetamisest on möödunud 4 nädalat;
- on rase või imetab.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teie või teie laps ei ole enne vaktsineerimist varem olnud dengue viirusega nakatunud, võib hiljem dengue viirusega nakatunud sääselt hammustada saades olla suurem oht raskema dengue palaviku tekkeks, mille tõttu võite vajada haiglaravi.

Enne Dengvaxia manustamist kontrollib teie arst, apteeker või meditsiiniõde, kas teie või teie laps olete kunagi nakatunud dengue viirusega ja ütleb teile, kui tuleb teha uuringud.

Enne Dengvaxia kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil või teie lapsel:

- on kerge kuni kõrge palavik või äge haigus; teile ei manustata Dengvaxia't enne kui olete, või teie laps on, paranenud;
- on kunagi pärast vaktsiini manustamist tekkinud mis tahes terviseprobleeme; arst kaalub hoolega vaktsineerimise riske ja kasu;
- on kunagi süsti tõttu minestanud; minestamine ja mõnikord kukkumine võib tekkida (peamiselt noortel inimestel) pärast mis tahes nõelaga süstimist või isegi enne seda.

Reisijad

Vaktsineerimine ei ole soovitatav, kui te ei ole kunagi elanud piirkonnas, kus regulaarselt ilmneb dengue nakkusi ja te kavatsete ainult aeg-ajalt reisida piirkonda, kus dengue nakkused regulaarselt ilmnevad.

Tähtis teave saavutatava kaitse kohta

Sarnaselt mis tahes vaktsiinidele, ei pruugi ka Dengvaxia kaitsta kõiki vaktsineerituid. Peate jätkama enda kaitsmist sääsehammustuste eest ka pärast vaktsineerimist.

Pidage nõu oma arstiga, kui te pärast vaktsineerimist arvate, et teie või teie laps võite olla dengue viirusega nakatunud ja tekib mõni järgmistest sümptomitest: kõrge palavik, tugev kõhuvalu, kestev oksendamine, kiire hingamine, igemete veritsus, väsimus, rahutus ja veriokse.

Täiendavad ettevaatusabinõud

Teil tuleb kasutada ettevaatusabinõusid sääsehammustuste vältimiseks. See hõlmab sääsetõrjevahendite, kaitseriituse ja sääsevõrkude kasutamist.

Väiksemad lapsed

Seda vaktsiini ei tohi kasutada alla 6 aasta vanustel lastel.

Muud ravimid või vaktsiinid ja Dengvaxia

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid vaktsiine või ravimeid.

Eriti oluline on arsti või apteekrit teavitada, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest:

- organismi loomulikku kaitsevõimet (immuunsüsteemi) mõjutavad ravimid, näiteks suures annuses kortikosteroidid või keemiaravi; sel juhul ei kasuta teie arst Dengvaxia't enne, kui ravi lõpetamisest on möödunud 4 nädalat; see on vajalik, sest Dengvaxia võib ka mitte toimida;
- ravimid, mida nimetatakse immunoglobuliinideks või immunoglobuliine sisaldavad veretooted, näiteks veri või vereplasma; sel juhul ei kasuta teie arst Dengvaxia't enne, kui ravi lõpetamisest on möödunud 6 nädalat, eelistatavalt 3 kuud; see on vajalik, sest Dengvaxia võib ka mitte toimida.

Dengvaxia't võib manustada samaaegselt difteeria, teetanuse, läkaköha vaktsiiniga või rekombinantse inimese papilloomiviiruse vaktsiiniga. Samaaegselt manustatavaid vaktsiine tuleb süstida erinevatesse süstekohtadesse.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Dengvaxia't, kui teie või teie tütar olete rase või imetate. Kui teie või teie tütar:

- olete rasedumisvõimelised, peate kasutama rasedumise vältimiseks tõhusat rasedumisvastast vahendit vähemalt ühe kuu jooksul pärast igat Dengvaxia annust;
- kui arvate, et teie või teie tütar võib olla rase või kavatsete raseduda, pidage enne Dengvaxia kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Dengvaxia'l on minimaalne toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

Dengvaxia sisaldab fenüülalaniini, naatriumi ja sorbitooli

Dengvaxia sisaldab 41 mikrogrammi fenüülalaniini ühes 0,5 ml annuses. Fenüülalaniin võib olla kahjulik, kui teil on fenüülketonuuria, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral fenüülalaniini ei lammutata ja see koguneb organismi.

Dengvaxia sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,5 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Dengvaxia sisaldab 9,38 milligrammi sorbitooli ühes 0,5 ml annuses.

3. Kuidas Dengvaxia't kasutada

Eelnev dengue nakkus peab olema kinnitatud uuringuga, mis on dokumenteeritud haigusloos või tehtud enne vaktsineerimist.

Dengvaxia manustab nahaaluse süstena (subkutaanne süste) õlavarde arst või õde. Seda ei tohi süstida veresoonde.

Teile või teie lapsele tehakse kolm süsti, iga kord 0,5 ml – üks iga 6 kuu järel.

- Esimene süst tehakse valitud või määratud kuupäeval.
- Teine süst tehakse 6 kuud pärast esimest süsti.
- Kolmas süst tehakse 6 kuud pärast teist süsti.

Dengvaxia't tuleb kasutada ametlike soovitusete kohaselt.

Juhised meditsiini- ja tervishoiutöötajatele vaktsiini ettevalmistamiseks on infolehe lõpus.

Kui teil või teie lapsel jääb Dengvaxia süst vahele

- Kui teil või teie lapsel on ettenähtud süst vahele jäänud, siis otsustab arst, millal vahelejäänud süst teha. On tähtis, et teie või teie laps järgiksite arsti, apteekri või meditsiiniõe juhiseid edasise süstimise kohta.
- Kui te unustate või teil pole võimalik süsti saama minna, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Dengvaxia põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Raske allergiline (anafülaktiline) reaktsioon

Võtke kohe ühendust arstiga, kui pärast süsti saamise kohast lahkumist tekib teil või teie lapsel mõni neist sümptomitest:

- hingamisraskused;
- keele või huulte sinakus;
- lööve;
- näo või kurgu turse;
- madal vererõhk, mis põhjustab peapööritust või minestamist;
- ootamatu ja tõsine haigustunne või unisus koos vererõhu langusega, mis põhjustab peapööritust ja teadvusekadu, hingamisraskusega seotud kiire südametegevus.

Need nähud või sümptomid (anafülaktiline reaktsioon) kujunevad tavaliselt peatselt pärast süsti ja sel ajal, kui olete või teie laps on alles kliinikus või arsti vastuvõtul. Need võivad väga harva tekkida ka pärast mis tahes vaktsiini manustamist (võib tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st).

Muud rasked reaktsioonid

Mõnel inimesel, kes ei ole olnud enne vaktsineerimist nakatunud dengue viirusega, võib olla suurem oht raskema, haiglaravi nõudva dengue palaviku tekkeks, kui teda hiljem hammustab dengue viirusega nakatunud sääsk. See oht suureneb peamiselt kolmandal aastal pärast esimest süsti.

Teised kõrvaltoimed

Laste, noorte ja täiskasvanutega tehtud uuringute ajal tekkisid järgmised kõrvaltoimed. Enamik kõrvaltoimetest tekkis 3 päeva jooksul pärast Dengvaxia süsti saamist.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- peavalu;
- lihasvalu (müalgia);
- üldine halb enesetunne;
- nõrkus (asteenia);
- süstekoha reaktsioonid: valu ja punetus (erüteem);
- palavik.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- süstekoha reaktsioonid: verevalum (hematoom), turse, sügelus (pruritus).

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- nina või kurgu nakkused (ülemiste hingamisteede infektsioonid);
- nina või kurgu valu või turse (nasofarüngiit);
- pearinglus;
- kurguvalu (valu suus ja neelus);
- köha;
- iiveldus;

- oksendamine;
- lööve (nahanähud);
- kaelavalu;
- külmavärinad;
- naha tihkenemine süstekohas (süstekoha induratsioon);
- süstekoha veritsus.

Väga harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st):

- allergilised reaktsioonid.

Täiendavad kõrvaltoimed täiskasvanutel:

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- lümfisõlmede turse (lümfadenopaatia);
- suukuivus;
- liigesevalu (artralgia);
- süstekoha soojus;
- väsimus.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel (vanuses 6...17 aastat)

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- ninavesisus (rinorröa);
- sügelev lööve (nõgeslööve ehk urtikaaria).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dengvaxia't säilitada

Hoidke Dengvaxia't laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Dengvaxia't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida vaktsiini välispakendis valguse ees kaitstult.

Pärast kaasasoleva lahustiga segamist (manustamiskõlblikuks muutmist) tuleb ravim kohe ära kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dengvaxia sisaldab

- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks annus (0,5 ml) kollapalaviku dengue viiruse (elus, nõrgestatud)** igat kimäärset serotüüpi (1, 2, 3 ja 4) 4,5...6,0 log₁₀ CCID₅₀*.
- *CCID₅₀ (ingl *Cell Culture Infectious Dose*): 50% rakukultuuri infektsioosset annusest.

** Toodetud Vero rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogiaga. See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO).

- Teised koostisosad on: asendamatud aminohapped, k.a fenüülalaniin, asendatavad aminohapped, arginiinvesinikkloriid, sahharoos, trehaloosdihüdraat, sorbitool (E420), trometamool, urea, naatriumkloriid, süstevesi ja vesinikkloriidhape ning naatriumhüdrosiid pH reguleerimiseks.

Kuidas Dengvaxia välja näeb ja pakendi sisu

Dengvaxia on süstesuspensiooni pulber ja lahusti. Dengvaxia tarnitakse üheannuselises viaalis oleva pulbrina ja üheannuselises viaalis oleva lahustina (0,5 ml) koos 2 eraldi nõelaga või ilma nõelata. Enne kasutamist tuleb pulber ja lahusti kokku segada.

Dengvaxia on saadaval 1 ja 10 kaupa pakis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Pulber on valge, homogeenne külmuivatatud pulber, mis võib olla kokkutõmbunult põhjas (ümmarguse paakunud tükina).

Lahusti (0,4% naatriumkloriidi lahus) on läbipaistev ja värvitu lahus.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on Dengvaxia läbipaistev, värvitu vedelik, milles võib leiduda valgeid kuni poolläbipaistvaid osakesi.

Müügiloa hoidja:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prantsusmaa

Tootja:

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

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Česká republika Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.l. Tel: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Genzyme Europe B.V Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-aventis AEBE Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud [{{KK.AAAA}}].

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

- Sarnaselt kõigile süstitavatele vaktsiinidele, peab pärast Dengvaxia manustamist tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni tõttu alati olema kergesti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.
- Dengvaxia't ei tohi manustada samas süstlas teiste ravimpreparaatidega.
- Dengvaxia't ei tohi mitte mingil juhul süstida intravaskulaarselt.
- Immuniseerimine peab toimuma subkutaanse (s.c.) süstina eelistatavalt õlavarre deltalihase piirkonda.
- Psühhogeense reaktsioonina nõelatorkele võib pärast või isegi enne mis tahes vaksineerimist tekkida süngoop (minestus). Kukkumisest tekkiva vigastuse ennetamiseks ja minestusega toimetulekuks tuleb kehtestada tegevuskord.

Üheannuselise ravimvormi manustamiskõlblikuks muutmine ja käsitlemine

Enne manustamist tuleb Dengvaxia muuta manustamiskõlblikuks.

Dengvaxia manustamiskõlblikuks muutmiseks süstitakse sinise sildiga süstlis sisalduv kogu lahusti (0,4% naatriumkloriidi lahus) külmkuivatatud pulbrit sisaldavasse kollakasroheline äratõmmatava korgiga viaali.

1. Kinnitage süstlile steriilne nõel lahusti ülekandmiseks.
2. Süstige kogu süstli sisu pulbrit sisaldavasse viaali.
3. Keerutage viaali kergelt, kuni pulber on lahustunud.

Enne manustamist tuleb suspensiooni visuaalselt kontrollida. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on Dengvaxia läbipaistev, värvitu vedelik, milles võib leiduda valgeid kuni poolläbipaistvaid (endogeenset päritolu) osakesi.

Pärast täielikku lahustumist tõmmatakse 0,5 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni samasse süstlisse. Süstimiseks tuleb süstlile paigaldada uus steriilne nõel.

Vältida tuleb kokkupuudet desinfektsioonivahenditega, sest see võib vaktsiini viirused inaktiveerida.

Pärast kaasasoleva lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist tuleb Dengvaxia kohe ära kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Dengvaxia, süstesuspensiooni pulber ja lahusti mitmeannuselistes konteinerites dengue palaviku tetravalentne vaktsiin (elus, nõrgestatud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne vaktsiini manustamist teile või teie lapsele lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- See vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dengvaxia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada teil või teie lapsel enne Dengvaxia kasutamist
3. Kuidas Dengvaxia't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dengvaxia't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dengvaxia ja milleks seda kasutatakse

Dengvaxia on vaktsiin. See aitab kaitsta teid või teie last dengue palaviku eest, mida põhjustavad dengue viiruse serotüübid 1, 2, 3 ja 4. Vaktsiin sisaldab neid viiruse 4 tüübi variante, mida on nõrgestatud, nii et need ei saa haigust põhjustada.

Dengvaxia't manustatakse uuringuga kinnitatud eelneva dengue viirusinfektsiooniga täiskasvanutele, noortele ja lastele (vanuses 6...45 aastat) (vt ka lõigud 2 ja 3).

Dengvaxia't tuleb kasutada ametlike soovitude kohaselt.

Kuidas vaktsiin toimib?

Dengvaxia stimuleerib organismi loomulikku kaitset (immuunsüsteemi) tootma antikehi, mis aitavad kaitsta dengue palavikku põhjustavate viiruste vastu, kui organism nendega tulevikus kokku peaks puutuma.

Mis on dengue viirus ja dengue palavik?

Dengue on viirusnakkus, mis levib nakatunud *Aedes*'e liigi sääskedega. Viirus võib nakatunud inimeselt teistele inimestele levida sääsehammustuste kaudu ligikaudu 4...5 päeva (maksimaalselt 12 päeva) jooksul alates esimeste sümptomite ilmnemisest. Dengue palavik ei kandu üle otse inimeselt inimesele.

Dengue palaviku tulemusena tekivad sümptomid, kaasa arvatud palavik, peavalu, valu silmade taga, lihase- ja liigesevalu, iiveldus, oksendamine, tursunud lümfisõlmed või nahalööve. Sümptomid kestavad tavaliselt 2...7 päeva. Dengue palavikku võib põdeda ka ilma sümptomiteta (seda nimetatakse asümptomaatiliseks).

Mõnikord võib dengue palavik olla nii tõsine, et võite vajada haiglaravi ning harvadel juhtudel võib see põhjustada surma. Raske dengue palaviku korral võib teil tekkida kõrge palavik ja mis tahes järgmistest sümptomitest: tugev kõhuvalu, kestev oksendamine, kiire hingamine, raske veritsus, mao veritsus, igemete veritsus, väsimustunne, rahutustunne, kooma, krambihood ja organpuudulikkus.

2. Mida on vaja teada teil või teie lapsel enne Dengvaxia kasutamist

Tagamaks, et Dengvaxia sobib teile või teie lapsele, on oluline teatada oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui mõni alltoodud punktidest kehtib teie või teie lapse suhtes. Kui seal on kirjas midagi, millest te aru ei saa, küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

Dengvaxia't ei tohi kasutada, kui teie või teie laps

- on Dengvaxia toimeainete või mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- on varasemalt saanud allergilise reaktsiooni pärast Dengvaxia kasutamist; allergilise reaktsiooni tunnused võivad olla sügelev lööve, õhupuudus ning näo ja keele turse;
- on nõrga immuunsüsteemiga (organismi loomupärane kaitsevõime); see võib olla tingitud geneetilisest defektist või HIV-nakkusest;
- kasutate immuunsüsteemi mõjutavat ravimit (näiteks suures annuses kortikosteroidid või keemiaravi); arst ei kasuta teil Dengvaxia't enne, kui ravi lõpetamisest on möödunud 4 nädalat;
- on rase või imetab.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teie või teie laps ei ole enne vaktsineerimist varem olnud dengue viirusega nakatunud, võib hiljem dengue viirusega nakatunud sääselt hammustada saades olla suurem oht raskema dengue palaviku tekkeks, mille tõttu võite vajada haiglaravi.

Enne Dengvaxia manustamist kontrollib teie arst, apteeker või meditsiiniõde, kas teie või teie laps olete kunagi nakatunud dengue viirusega ja ütleb teile, kui tuleb teha uuringud.

Enne Dengvaxia kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil või teie lapsel:

- on kerge kuni kõrge palavik või äge haigus; teile ei manustata Dengvaxia't enne, kui olete või teie laps on paranenud;
- on kunagi pärast vaktsiini manustamist tekkinud mis tahes terviseprobleeme; arst kaalub hoolega vaktsineerimise riske ja kasu;
- on kunagi süsti tõttu minestanud; minestamine ja mõnikord kukkumine võib tekkida (peamiselt noortel inimestel) pärast mis tahes nõelaga süstimist või isegi enne seda.

Reisijad

Vaktsineerimine ei ole soovitatav, kui te ei ole kunagi elanud piirkonnas, kus regulaarselt ilmneb dengue nakkusi ja te kavatsete ainult aeg-ajalt reisida piirkonda, kus dengue nakkused regulaarselt ilmnevad.

Tähtis teave saavutatava kaitse kohta

Sarnaselt mis tahes vaktsiinidele, ei pruugi ka Dengvaxia kaitsta kõiki vaktsineerituid. Peate jätkama enda kaitsmist sääsehammustuste eest ka pärast vaktsineerimist.

Pidage nõu oma arstiga, kui te pärast vaktsineerimist arvate, et teie või teie laps võite olla dengue viirusega nakatunud ja tekib mõni järgmistest sümptomitest: kõrge palavik, tugev kõhuvalu, kestev oksendamine, kiire hingamine, igemete veritsus, väsimus, rahutus ja veriokse.

Täiendavad ettevaatusabinõud

Teil tuleb kasutada ettevaatusabinõusid sääsehammustuste vältimiseks. See hõlmab sääsetõrjevahendite, kaitseriituse ja sääsevõrkude kasutamist.

Väiksemad lapsed

Seda vaktsiini ei tohi kasutada alla 6 aasta vanustel lastel.

Muud ravimid või vaktsiinid ja Dengvaxia

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid vaktsiine või ravimeid.

Eriti oluline on arsti või apteekri teavitada, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest:

- organismi loomulikku kaitsevõimet (immuunsüsteemi) mõjutavad ravimid, näiteks suures annuses kortikosteroidid või keemiaravi; sel juhul ei kasuta teie arst Dengvaxia't enne, kui ravi lõpetamisest on möödunud 4 nädalat; see on vajalik, sest Dengvaxia võib ka mitte toimida;
- ravimid, mida nimetatakse immunoglobuliinideks või immunoglobuliine sisaldavad veretooted, näiteks veri või vereplasma; sel juhul ei kasuta teie arst Dengvaxia't enne, kui ravi lõpetamisest on möödunud 6 nädalat, eelistatavalt 3 kuud; see on vajalik, sest Dengvaxia võib ka mitte toimida.

Dengvaxia't võib manustada samaaegselt difteeria, teetanuse, läkaköha vaktsiiniga või rekombinantse inimese papilloomiviiruse vaktsiiniga. Samaaegselt manustatavaid vaktsiine tuleb süstida erinevatesse süstekohtadesse.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Dengvaxia't, kui teie või teie tütar olete rase või imetate. Kui teie või teie tütar:

- olete rasedumisvõimelised, peate kasutama rasedumise vältimiseks tõhusat rasedumisvastast vahendit vähemalt ühe kuu jooksul pärast igit Dengvaxia annust;
- kui arvate, et teie või teie tütar võib olla rase või kavatsete raseduda, pidage enne Dengvaxia kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Dengvaxia'l on minimaalne toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

Dengvaxia sisaldab fenüülalaniini, naatriumi ja sorbitooli

Dengvaxia sisaldab 8 mikrogrammi fenüülalaniini ühes 0,5 ml annuses. Fenüülalaniin võib olla kahjulik, kui teil on fenüülketonuuria, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral fenüülalaniini ei lammutata ja see koguneb organismi.

Dengvaxia sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,5 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Dengvaxia sisaldab 1,76 milligrammi sorbitooli ühes 0,5 ml annuses.

3. Kuidas Dengvaxia't kasutada

Eelnev dengue nakkus peab olema kinnitatud uuringuga, mis on dokumenteeritud haigusloos või tehtud enne vaktsineerimist.

Dengvaxia manustab nahaaluse süstena (subkutaanne süste) õlavarde arst või õde. Seda ei tohi süstida veresoonde.

Teile või teie lapsele tehakse kolm süsti, iga kord 0,5 ml – üks iga 6 kuu järel.

- Esimene süst tehakse valitud või määratud kuupäeval.
- Teine süst tehakse 6 kuud pärast esimest süsti.
- Kolmas süst tehakse 6 kuud pärast teist süsti.

Dengvaxia't tuleb kasutada ametlike soovitude kohaselt.

Juhised meditsiini- ja tervishoiutöötajatele vaktsiini ettevalmistamiseks on infolehe lõpus.

Kui teil või teie lapsel jääb Dengvaxia süst vahele

- Kui teil või teie lapsel on ettenähtud süst vahele jäänud, siis otsustab arst, millal vahelejäänud süst teha. On tähtis, et teie või teie laps järgiksite arsti, apteekri või meditsiiniõe juhiseid edasise süstimise kohta.
- Kui te unustate või teil pole võimalik süsti saama minna, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Dengvaxia põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Raske allergiline (anafülaktiline) reaktsioon

Võtke kohe ühendust arstiga, kui pärast süsti saamise kohast lahkumist tekib teil või teie lapsel mõni neist sümptomitest:

- hingamisraskused;
- keele või huulte sinakus;
- lööve;
- näo või kurgu turse;
- madal vererõhk, mis põhjustab peapööritust või minestamist;
- ootamatu ja tõsine haigustunne või unisus koos vererõhu langusega, mis põhjustab peapööritust ja teadvusekadu, hingamisraskusega seotud kiire südametegevus.

Need nähud või sümptomid (anafülaktiline reaktsioon) kujunevad tavaliselt peatselt pärast süsti ja sel ajal, kui olete või teie laps on alles kliinikus või arsti vastuvõtul. Need võivad väga harva tekkida ka pärast mis tahes vaktsiini manustamist (võib tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st).

Muud rasked reaktsioonid

Mõnel inimesel, kes ei ole olnud enne vaktsineerimist nakatunud dengue viirusega, võib olla suurem oht raskema, haiglaravi nõudva dengue palaviku tekkeks, kui teda hiljem hammustab dengue viirusega nakatunud sääsk. See oht suureneb peamiselt kolmandal aastal pärast esimest süsti.

Teised kõrvaltoimed

Laste, noorte ja täiskasvanutega tehtud uuringute ajal tekkisid järgmised kõrvaltoimed. Enamik kõrvaltoimetest tekkis 3 päeva jooksul pärast Dengvaxia süsti saamist.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- peavalu;
- lihasvalu (müalgia);
- üldine halb enesetunne;
- nõrkus (asteenia);
- süstekoha reaktsioonid: valu ja punetus (erüteem);
- palavik.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- süstekoha reaktsioonid: verevalum (hematoom), turse, sügelus (pruritus).

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- nina või kurgu nakkused (ülemiste hingamisteede infektsioonid);
- nina või kurgu valu või turse (nasofarüngiit);
- pearinglus;
- kurguvalu (valu suus ja neelus);
- köha;
- iiveldus;

- oksendamine;
- lööve (nahanähud);
- kaelavalu;
- külmavärinad;
- naha tihkenemine süstekohas (süstekoha induratsioon);
- süstekoha veritsus.

Väga harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st):

- allergilised reaktsioonid.

Täiendavad kõrvaltoimed täiskasvanutel:

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- lümfisõlmede turse (lümfadenopaatia);
- suukuivus;
- liigesevalu (artralgia);
- süstekoha soojus;
- väsimus.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel (vanuses 6...17 aastat)

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- ninavesisus (rinorröa);
- sügelev lööve (nõgeslööve ehk urtikaaria).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dengvaxia't säilitada

Hoidke Dengvaxia't laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Dengvaxia't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida vaktsiini välispakendis valguse ees kaitstult.

Pärast kaasasoleva lahustiga segamist (manustamiskõlblikuks muutmist) tuleb ravim ära kasutada 6 tunni jooksul, säilitades seda temperatuurivahemikus 2 °C...8 °C (st külmkapis) ja valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dengvaxia sisaldab

- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks annus (0,5 ml) kollapalaviku dengue viiruse (elus, nõrgestatud)** igat kimäärset serotüüpi (1, 2, 3 ja 4) 4,5...6,0 log₁₀ CCID₅₀*.

*CCID₅₀ (ingl *Cell Culture Infectious Dose*): 50% rakukultuuri infektsioosest annusest.

** Toodetud Vero rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogiaga. See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO).

- Teised koostisosad on: asendamatud aminohapped, k.a fenüülalaniin, asendatavad aminohapped, arginiinvesinikkloriid, sahharoos, trehaloosdihüdraat, sorbitool (E420), trometamool, urea, naatriumkloriid, süstevesi ja vesinikkloriidhape ning naatriumhüdrosiid pH reguleerimiseks.

Kuidas Dengvaxia välja näeb ja pakendi sisu

Dengvaxia on süstesuspensiooni pulber ja lahusti. Dengvaxia tarnitakse 5-annuselises viaalis oleva pulbrina ja 5-annuselises viaalis oleva lahustina (2,5 ml). Enne kasutamist tuleb pulber ja lahusti kokku segada.

Dengvaxia on saadaval 5 kaupa pakis (vaktsiini ja lahusti viaalid tarnitakse samas karbis).

Pulber on valge, homogeenne külmuivatatud pulber, mis võib olla kokkutõmbunult põhjas (ümmarguse paakunud tükina).

Lahusti (0,9% naatriumkloriidi lahus) on läbipaistev ja värvitu lahus.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on Dengvaxia läbipaistev, värvitu vedelik, milles võib leiduda valgeid kuni poolläbipaistvaid osakesi.

Müügiloa hoidja:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Prantsusmaa

Tootja:

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

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Česká republika Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.l. Tel: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Genzyme Europe B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-aventis AEBE Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud [{{KK.AAAA}}].

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

- Sarnaselt kõigile süstitavatele vaktsiinidele, peab pärast Dengvaxia manustamist tekkida võiva anafülatilise reaktsiooni tõttu alati olema kergesti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.
- Dengvaxia't ei tohi manustada samas süstlas teiste ravimpreparaatidega.
- Dengvaxia't ei tohi mitte mingil juhul süstida intravaskulaarselt.
- Immuniseerimine peab toimuma subkutaanse (s.c.) süstina eelistatavalt õlavarre deltalihase piirkonda.
- Psühhoogeense reaktsioonina nõelatorkele võib pärast või isegi enne mis tahes vaksineerimist tekkida süngoop (minestus). Kukkumisest tekkiva vigastuse ennetamiseks ja minestusega toimetulekuks tuleb kehtestada tegevuskord.

Mitmeannuselise ravimvormi manustamiskõlblikuks muutmine ja käsitlemine

Enne manustamist tuleb Dengvaxia muuta manustamiskõlblikuks.

Dengvaxia manustamiskõlblikuks muutmiseks süstitakse tumehalli äratõmmatava korgiga 5-annuselises viaalis sisalduv kogu lahusti (0,9% naatriumkloriidi lahus) steriilse süstla ja nõela abil külmuivatatud pulbrit sisaldavasse pruunika äratõmmatava korgiga 5-annuselisesse viaali.

1. Lahusti viaali viimiseks tuleb kasutada steriilset süstalt ja nõela.
2. Süstige kogu (tumehalli äratõmmatava korgiga) viaalis sisalduv lahusti pulbrit sisaldavasse (pruunika äratõmmatava korgiga) viaali.
3. Keerutage viaali kergelt, kuni pulber on lahustunud.

Enne manustamist tuleb suspensiooni visuaalselt kontrollida. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on Dengvaxia läbipaistev, värvitu vedelik, milles võib leiduda valgeid kuni poolläbipaistvaid (endogeenset päritolu) osakesi.

Pärast täielikku lahustumist tõmmatakse steriilsesse süstlasse 0,5 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni. Iga 5 annuse viaalist süstlasse tõmbamisel tuleb kasutada uut steriilset süstalt ja nõela. Soovitatav nõela suurus on 23G või 25G.

Enne igat süstimist tuleb manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni uuesti õrnalt keerutada.

Vältida tuleb kokkupuudet desinfektsioonivahenditega, sest see võib vaktsiini viirused inaktiveerida.

Pärast kaasasoleva lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist tuleb Dengvaxia ära kasutada 6 tunni jooksul.

Osaliselt kasutatud mitmeannuselisi viaale tuleb säilitada temperatuurivahemikus 2 °C...8 °C (st külmkapis) ja valguse eest kaitstult.

Järelejäänud vaktsiiniannused tuleb hävitada kas immuniseerimise töötsükli lõppedes või 6 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist, olenevalt kumb saabub esimesena.

Osaliselt kasutatud mitmeannuseline viaal tuleb kohe ära visata, kui:

- annuse steriilset süstlasse tõmbamist ei ole täielikult järgitud;
- kui manustamiskõlblikuks muutmiseks või iga eelmise annuse süstlasse tõmbamiseks ei kasutatud uut steriilset süstalt ja nõela;
- kui on mis tahes kahtlus, et osaliselt kasutatud viaal on saastunud;
- kui on nähtavaid saastumise tunnuseid, nt muutunud välimus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.