

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Dengvaxia, stungulyfsstofn og leysir, dreifa í áfylltri sprautu fjörgilt bóluferni við beinbrunasótt (lifandi, veiklað)

2. INNIHALDSLÝSING

Eftir blöndun inniheldur einn skammtur (0,5 ml):

Blendings mýgulusóttar dengue-veiru af sermisgerð 1 (lifandi, veiklað)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/skammtur**

Blendings mýgulusóttar dengue-veiru af sermisgerð 2 (lifandi, veiklað)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/skammtur**

Blendings mýgulusóttar dengue-veiru af sermisgerð 3 (lifandi, veiklað)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/skammtur**

Blendings mýgulusóttar dengue-veiru af sermisgerð 4 (lifandi, veiklað)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/skammtur**

(chimeric yellow fever dengue virus)

*Framleitt í Vero frumum með raðbrigða DNA tækni. Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

**CCID₅₀: 50% Cell Culture Infectious Dose (sá skammtur sem þarf til að sýkja 50% af frumum í rækt.

Hjálparefni með þekkta verkun (sjá kafla 4.4)

Fenýlalanín.....41 míkróg

Sorbitól.....9,38 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, dreifa

Fyrir blöndun er bólufernið hvítt, einsleitt, frostþurrkað duft með mögulegum samdrætti við botninn (mögulega hringlaga kaka).

Leysirinn er tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Dengvaxia er ætlað til að fyrirbyggja beinbrunasótt (dengue disease) af völdum dengue-veiru af sermisgerð 1, 2, 3 og 4 hjá einstaklingum 6 til 45 ára með próf sem staðfestir fyrri dengue veirusýkingu (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Notkun Dengvaxia skal vera í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Börn og fullorðnir 6 til 45 ára

Bólusetningaráætlunin samanstendur af 3 bólusetningum með einum blönduðum skammti (0,5 ml) sem gefa á með 6 mánaða millibili.

Örvunarskammtur

Aukin gagn af viðeigandi tímasetningar fyrir örvunarskammt hefur ekki verið staðfest. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1.

Börn yngri en 6 ára

Dengvaxia er ekki ætlað börnum yngri en 6 ára (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 6 ára (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Lyfjagjöf

Dengvaxia ætti aðeins að gefa einstaklingum sem hafa áður fengið sýkingu af völdum dengue veiru. Staðfesta þarf dengue sýkingu með prófi, annaðhvort sem skráð er í sjúkrasögu eða prófa fyrir henni prófið framkvæmt áður en bóluset er (sjá kafla 4.4).

Bólusetningin er gerð með inndælingu undir húð, helst í upphandlegg í axlarvöðva.

Ekki gefa með inndælingu í æð.

Varðandi leiðbeiningar um blöndun Dengvaxia fyrir lyfjagjöf, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða eftir fyrri gjöf Dengvaxia eða bóluefnis sem inniheldur sömu þætti.
- Einstaklingar með meðfæddan eða áunninn frumumiðlaðan ónæmisbrest, þ.m.t. ónæmisbælandi meðferðir eins og krabbameinslyfjameðferð eða háir skammtar af altækum barksterum (t.d. 20 mg eða 2 mg/kg af prednisoni í 2 vikur eða meira) innan 4 vikna fyrir bólusetningu.
- Einstaklingar með HIV sýkingu með einkennum eða með HIV sýkingu án einkenna þegar einnig eru vísbendingar um skerta ónæmisstarfsemi.
- Þungaðar konur (sjá kafla 4.6).
- Konur með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmisviðbrögð

Viðeigandi læknishjálp og eftirlit verður alltaf að vera aðgengilegt ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram eftir að bóluefnið er gefið.

Sprautulokin á áfylltu sprautunum innihalda náttúrulegt gúmmí, latexafleiðu sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá þeim sem eru næmir fyrir latex.

Samhliða veikindi

Fresta verður gjöf Dengvaxia hjá einstaklingum með miðlungs mikinn eða verulegan hita eða bráðan sjúkdóm.

Yfirlit

Yfirlit getur komið fyrir á eftir, eða jafnvel á undan bólusetningu sem sálræn viðbrögð við inndælingu með nál. Til staðar skulu vera ferli til að koma í veg fyrir meiðsli vegna falls og til að bregðast við yfirliti.

Skimun fyrir dengue sýkingu fyrir bólusetningu

Ekki skal bólusetja einstaklinga sem hafa ekki áður verið sýktir af dengue-veiru vegna aukinnar hættu á sjúkrahúsinnlögn vegna beinbrunasóttar og alvarlegrar klínískrar beinbrunasóttar sem sást við langtíma eftirfylgni í klínískur lykilrannsóknunum (sjá kafla 4.8).

Ef ekki eru staðfestar upplýsingar um fyrri sýkingu með dengue-veiru verður að staðfesta fyrri sýkingu með prófun áður en bólusetning á sér stað (sjá kafla 4.2). Til að forðast bólusetningu hjá þeim sem sýna falska jákvæða niðurstöðu skal einungis nota prófunaraðferðir með viðunandi hæfni hvað varðar sértækni og krossvirkni byggða á faraldsfræði á hverjum stað í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

Á svæðum þar sem dengue-veiran er ekki landlæg eða lítil útsetning hennar, skal takmarka notkun bóluefnisins við einstaklinga sem eru mjög líklegir til að verða útsettir fyrir dengue.

Því lægra sem hlutfallið er af sermisjákvæðum (true seropositive) einstaklingum, þeim mun meiri hættu er á falskt sermisjákvæðum með hvaða prófi sem er, sem ákvarðar sermisstöðu dengue. Því þarf að takmarka prófun fyrir bólusetningu og bólusetningu við einstaklinga sem eru mjög líklegir til að hafa verið sýktir af dengue (t.d. einstaklingar sem bjuggu á eða voru endurtekið á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg). Markmiðið er að minnka hættuna á fölsku jákvæðu prófi

Sérstakir sjúklingahópar

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn í a.m.k. einn mánuð eftir hvern skammt (sjá kafla 4.6).

Ferðafólk

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir sem styðja bólusetningu einstaklinga sem búa á svæðum þar sem veiran er ekki landlæg með litlar líkur á fyrri dengue sýkingu og sem ferðast einstaka sinnum til svæða þar sem hún er landlæg, þess vegna er bólusetning þessara einstaklinga ekki ráðlögð.

Vörn

Ekki er víst að verndandi ónæmissvörun með Dengvaxia náist hjá öllum sem eru bólusettir. Mælt er með því að halda áfram með einstaklingsbundnar varnaraðgerðir gegn moskítóbitum eftir bólusetningu.

Dengvaxia inniheldur fenýlalanín, natríum og sorbitól

Dengvaxia inniheldur 41 míkróg af fenýlalaníni í hverjum 0,5 ml skammti. Fenýlalanín getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu (PKU) sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem fenýlalanín safnast upp því líkaminn getur ekki fjarlægð það með fullnægjandi hætti.

Dengvaxia inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,5 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Dengvaxia inniheldur 9,38 mg af sorbitóli í hverjum 0,5 ml skammti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með immunoglóbúlíni eða lyfjum úr blóðafurðum sem innihalda immúnóglóbúlín eins og blóð eða plasma er ráðlagt að bíða í a.m.k. 6 vikur og helst í 3 mánuði eftir að

meðferð er lokið áður en Dengvaxia er gefið til að forðast hlutleysingu á veikluðu veirunum sem bóluefnið inniheldur.

Dengvaxia má ekki gefa einstaklingum sem fá ónæmisbælandi meðferðir eins og krabbameinslyfjameðferð eða háa skammta af altækum barksterum innan 4 vikna fyrir bólusetningu (sjá kafla 4.3).

Notkun með öðrum bóluefnum

Samhliða notkun Dengvaxia og Tdap (Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine, Adsorbed) (629 einstaklingar sermisjávæðir fyrir beinbrunasótt við upphaf, á aldrinum 9 til 60 ára) var metin í einni klínískri rannsókn. Mótefnasvari sem var ekki lakara var náð við öllum Tdap mótefnavökum sem Tdap örvunarskammtur sem var gefinn samtímis fyrsta skammti af Dengvaxia framkallaði samanborið við þegar örvunarskammturinn var gefinn síðar, við mælingu 28 dögum eftir Tdap örvunarskammt hjá einstaklingum sermisjávæðum fyrir beinbrunasótt. Fyrir fjörgilt HPV var hlutfall GMT milli hópanna (gjöf samtímis/gjöf síðar) nálægt 1 fyrir HPV-6 og í kringum 0,80 fyrir HPV-11, HPV-16 og HPV-18. Hlutfall GMT á milli hópanna (gjöf samtímis/gjöf síðar) var nálægt 1 fyrir sermisgerðir 1 og 4 og nálægt 0,80 fyrir sermisgerðir 2 og 3.

Samhliða notkun Dengvaxia og Tdap (Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine, Adsorbed) (629 einstaklingar sermisjávæðir fyrir beinbrunasótt við upphaf, á aldrinum 9 til 60 ára) var metin í einni klínískri rannsókn. Mótefnasvari sem var ekki lakara var náð við öllum Tdap mótefnavökum sem Tdap örvunarskammtur sem var gefinn samtímis fyrsta skammti af Dengvaxia framkallaði samanborið við þegar örvunarskammturinn var gefinn síðar, við mælingu 28 dögum eftir Tdap örvunarskammt hjá einstaklingum sermisjávæðum fyrir beinbrunasótt. Hjá einstaklingum sermisjávæðum fyrir beinbrunasótt leiddi fyrsti skammtur af Dengvaxia til svipaðrar ónæmissvörunar (með tilliti til margfeldismeðaltals títra [GMT] og hlutfalls sermisjávæðra) gegn öllum 4 sermisgerðum beinbrunasóttar bæði við gjöf samtímis og gjöf síðar.

Dengvaxia var metið í tveimur klínískum rannsóknum með tvígildum og fjörgildum HPV bóluefnum (Human Papillomavirus Vaccine, Recombinant) (305 einstaklingar sermisjávæðir fyrir beinbrunasótt við upphaf, á aldrinum 9 til 14 ára og 197 sermisjávæðir einstaklingar fyrir beinbrunasótt við upphaf, á aldrinum 9 til 13 ára). Ekki var hægt að leggja mat á að mótefnasvar væri ekki lakara við tvígildum og fjörgildum HPV bóluefnum / Dengvaxia 28 dögum eftir síðustu inndælingu vegna takmarkaðs fjölda einstaklinga sem hægt var að meta. Greining á ónæmissvörun hjá hópnunum sem fékk bóluefnin samtímis og hjá hópnunum sem fékk gjöf síðar var einungis lýsandi.

Tvígilt HPV bóluefni sýndi svipað GMT bæði hjá hópnunum sem fékk bóluefnin samtímis og hópnunum sem fékk gjöf síðar og hlutfall GMT á milli hópanna (gjöf samtímis/gjöf síðar) var nálægt 1 fyrir bæði HPV-16 og HPV-18. Hlutfall GMT milli hópanna (gjöf samtímis/gjöf síðar) var nálægt 1 fyrir allar 4 sermisgerðir beinbrunasóttar.

Fyrir fjörgilt HPV var hlutfall GMT milli hópanna (gjöf samtímis/gjöf síðar) nálægt 1 fyrir HPV-6 og í kringum 0,80 fyrir HPV-11, HPV-16 og HPV-18. Hlutfall GMT á milli hópanna (gjöf samtímis/gjöf síðar) var nálægt 1 fyrir sermisgerðir 1 og 4 og nálægt 0,80 fyrir sermisgerðir 2 og 3.

Klínískt mikilvægi þessara athugana er ekki þekkt.

Í öllum rannsóknunum var ekkert sem benti til aukinnar tíðni aukaverkanabyrði eða breytingar á öryggi bóluefnanna þegar Tdap eða HPV bóluefnin voru gefin samtímis Dengvaxia. Ef gefa á Dengvaxia samtímis öðrum bóluefnum til inndælingar á alltaf að gefa þau á mismunandi stungustaði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Dýrarannsóknir bentu hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Dengvaxia á meðgöngu. Þessar upplýsingar eru ekki fullnægjandi til að draga ályktun um hvort Dengvaxia hafi hugsanlega áhrif á meðgöngu þroska fósturvísis-fósturs, fæðingu og þroska eftir fæðingu.

Dengvaxia er lifandi veiklað bóluefni, þess vegna er meðganga frábending við notkun Dengvaxia. (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri verða að nota virka getnaðarvörn í að minnsta kosti einn mánuð eftir hvern skammt.

Brjóstgjöf

Dýrarannsóknir bentu hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á brjóstgjöf.

Mjög takmörkuð reynsla er varðandi útskilnað dengue-veiru í brjóstamjólki.

Einnig, ef haft er í huga að Dengvaxia er lifandi veiklað bóluefni og að mjög takmörkuð reynsla liggur fyrir eftir markaðssetningu með Dengvaxia hjá konum með barn á brjósti, er brjóstgjöf frábending við notkun Dengvaxia. (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á frjósemi.

Dýrarannsóknir bentu ekki til skaðlegra áhrifa hvað varðar frjósemi kvenna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dengvaxia hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Hjá einstaklingum 6 til 45 ára að aldri voru þær aukaverkanir sem oftast var greint frá, sama hver staðan var varðandi beinbrunasótt í sermi fyrir bólusetningu, höfuðverkur (51%), verkur á stungustað (49%), lasleiki (41%), vöðvaverkir (41%), þröttleysi (32%), og hiti (14%).

Aukaverkanir komu fram innan 3 daga eftir bólusetningu nema hiti sem kemur fram innan 14 daga eftir inndælinguna. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar til miðlungs alvarlegar og stóðu stutt yfir (0 til 3 dagar).

Altækar aukaverkanir höfðu tilhneigingu til að koma sjaldnar fram eftir aðra og þriðju inndælingu á Dengvaxia samanborið við fyrstu inndælinguna.

Örsjaldan hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögðum.

Í heildina sáust sömu aukaverkanir en í lægri tíðni hjá þeim sem voru sermisjákvæðir með tilliti til beinbrunasóttar.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar: $\geq 1/10$

Algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$
 Sjaldgæfar: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$
 Mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
 Koma örsjaldan fyrir: ($< 1/10\ 000$)

Aukaverkanir sem teknar voru saman innan 28 daga eftir inndælingu í klínískum rannsóknum frá 6 til 45 ára aldri, hjá viðbragðaunderhópi (reactogenicity subset) með 1.492 fullorðnum og 4.434 börnum og aukaverkanir sem sást við almenna notkun eru sýndar í **töflu 1** fyrir börn á aldrinum 6 til 17 ára og í töflu 2 fyrir fullorðna 18 til 45 ára.

Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og sem voru tilkynntar við almenna notkun hjá börnum (6 til 17 ára)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Sýking í efri öndunarvegi
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Nefkoxsbólga
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Mjög sjaldgæfar	Sundl
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög sjaldgæfar	Nefrennsli Hósti Verkur í munnkoki
Meltingarfæri	Sjaldgæfar	Uppköst
	Mjög sjaldgæfar	Ógleði
Húð og undirhúð	Mjög sjaldgæfar	Útbrot Ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkir
	Mjög sjaldgæfar	Hálsverkur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Lasleiki Þróttleysi Hiti Verkur á stungustað (verkir, roðapöt)
	Algengar	Þroti á stungustað
	Sjaldgæfar	Viðbrögð á stungustað (kláði, herslismyndun, blæðing, margúll)
	Mjög sjaldgæfar	Kuldahrollur

* Aukaverkanir úr aukaverkanatilkynningum.

Tafla 2: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og sem voru tilkynntar við almenna notkun hjá fullorðnum (18 til 45 ára)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Sýking í efri öndunarvegi Nefkoxsbólga
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Eitlastækkun
Ónæmiskerfi	Koma örsjaldan fyrir	Ófnæmi þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð*
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Sjaldgæfar	Sundl
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Verkur í munnkoki Hósti
Meltingarfæri	Sjaldgæfar	Ógleði Uppköst Munnþurrkur
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkir
	Sjaldgæfar	Hálsverkur Liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Verkur á stungustað Lasleiki Þróttleysi
	Algengar	Híti Viðbrögð á stungustað (roðapöt, margúll, proti, kláði)
	Sjaldgæfar	Viðbrögð á stungustað (herslismyndun, hiti) Preyta Kuldahrollur
	Mjög sjaldgæfar	Blæðing á stungustað

* Aukaverkanir úr aukaverkanatilkynningum.

Sjúkrahúsvist og/eða klínískt alvarleg beinbrunasótt í langtíma öryggisupplýsingum við eftirfylgni

Í könnunargreiningu í langtíma eftirfylgni frá fyrstu inndælingunni í þremur verkunarrannsóknum hefur sést aukin hætta á sjúkrahúsinnlögn vegna beinbrunasóttar þ.m.t. klínískt alvarleg beinbrunasótt (aðallega beinbrunasótt með blæðingum (Dengue Hemorrhagic Fever) af 1. eða 2. stigi [WHO 1997]) hjá bólusettum sem ekki höfðu áður fengið dengue veirusýkingu. Upplýsingar úr klínískum lykilrannsóknum hjá einstaklingum sem ekki höfðu áður fengið dengue veirusýkingu, á 6 ára tímabili sýndu að hættan á alvarlegri beinbrunasótt var aukin hjá einstaklingum 6 til 16 ára að aldri sem voru bólusettir með Dengvaxia borið saman við einstaklinga sem ekki voru bólusettir í sama aldurshópi. Mat úr langtímagreiningu bendir til þess að aukin áhætta komi aðallega fram á 3 árinu eftir fyrstu inndælinguna. Þessi aukna áhætta sást ekki hjá einstaklingum sem áður höfðu sýkst af dengue-veiru (sjá kafla 5.1).

Börn

Upplýsingar um börn á aldrinum 6 til 17 ára

Hjá börnum hefur hita og roði á stungustað komið fram með hærri tíðni (mjög algengar) en hjá fullorðnum (algengar).

Aðeins var greint frá ofsakláða (mjög sjaldgæf) hjá einstaklingum á aldrinum 6 til 17 ára (aldrei hjá fullorðnum).

Upplýsingar um börn yngri en 6 ára, þ.e. utan við aldursáþendinguna

Viðbragðaundirhópur einstaklinga yngri en 6 ára nær yfir 2.192 einstaklinga samkvæmt eftirfarandi: 1.287 einstaklingar yngri en 2 ára og 905 einstaklingar milli 2 og 5 ára.

Hjá einstaklingum 2 til 5 ára, í samanburði við einstaklinga eldri en 6 ára var oftast greint frá þrota á stungustað (tíðni: mjög algengar), og greint var frá viðbótaraukaverkunum (tíðni: sjaldgæfar): dröfnunarörðuútbrot og minnkuð matarlyst.

Hjá einstaklingum 2 til 5 ára, sem ekki höfðu áður fengið sýkingu með dengue-veiru, sýndu langtíma öryggisupplýsingar við eftirfylgni aukna hættu á beinbrunasótt sem krafðist sjúkrahúsinnlagnar þ.m.t. klínískt alvarleg beinbrunasótt, hjá bólusettum einstaklingum borið saman við einstaklinga sem ekki höfðu verið bólusettir (sjá kafla 4.4).

Hjá einstaklingum yngri en 2 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá eftir allar inndælingar með Dengvaxia hiti, pírringur, lystarleysi, óeðlilegur grátur og eymsli á stungustað.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið greint frá neinum tilvikum ofskömmtnunar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, veirubóluefni, ATC-flokkur: J07BX/ **Liggur ekki fyrir.**

Verkunarháttur

Dengvaxia inniheldur lifandi veiklaðar veirur. Eftir lyfjagjöf, fjölga veirurnar sér staðbundið og kalla fram hlutleysandi mótefni og frumumiðlaða ónæmissvörun gegn dengue-veiru sermisgerðunum fjórum (sjá nákvæmari upplýsingar hér fyrir neðan, undirkafla Ónæmingargeta).

Verkun

Verkun Dengvaxia var metin í 3 rannsóknum: einni IIb. stigs stuðningsrannsókn á verkun (CYD23) í Taílandi og 2 stórum III. stigs lykilrannsóknum á verkun, CYD14 í Asíu (Indónesía, Malasía, Filippseyjar, Taíland, Víetnam) og CYD15 í Rómönsku Ameríku (Brasilía, Kólumbía, Hondúras, Mexíkó, Púertó Ríkó).

Í IIb. stigs rannsókninni var samtals 4.002 einstaklingum á aldrinum 4 til 11 ára slembiraðað til að fá Dengvaxia eða samanburðarlyf, óháð fyrri sýkingu með dengue-veiru. Af þessum einstaklingum, voru 3.285 6 til 11 ára (2.184 í hópnum sem fékk bóluefnið og 1.101 í samanburðarhópnum).

Í III. stigs lykilrannsóknunum tveimur (CYD14 og CYD15) var u.þ.b. 31.000 einstaklingum á aldrinum 2 til 16 ára slembiraðað til að fá annaðhvort Dengvaxia eða lyfleysu, óháð fyrri sýkingu með dengue-veiru. Af þessum einstaklingum fengu 19.107 Dengvaxia (5.193 í CYD14 og 13.914 í CYD15) og 9.538 fengu lyfleysu (2.598 í CYD14 og 6.940 í CYD15) á aldrinum 6 til 16 ára.

Við upphaf CYD14 og CYD15 rannsóknanna var mótefnaalengi beinbrunasóttar fyrir heildarþýðið á rannsóknarsetrunum á bilinu 52,8%-81,1% í CYD14 (Asía-Kyrrahaf) og 55,7%-92,7% í CYD15 (Rómanska Ameríka).

Verkunin var metin meðan á virkum fasa í 25 mánuði stóð, og eftirlit var hannað til að hámarka greiningu allra tilvika beinbrunasóttar með einkennum sem var veirufræðilega staðfest, óháð alvarleika. Virka greiningin á tilfellum beinbrunasóttar með einkennum hófst daginn sem fyrsta inndælingin fór fram og varði í 13 mánuði eftir þriðju inndælinguna.

Fyrir aðalendapunktinn var tíðni tilvika beinbrunasóttar með einkennum sem var veirufræðilega staðfest og kom fyrir á 12 mánaða tímabilinu frá 28 dögum eftir þriðju inndælinguna borin saman við bóluefnið og viðmiðunarhópinn.

Könnunargreining á verkun bóluefnis til samræmis við sermisstöðu beinbrunasóttar mæld með PRNT50 prófi (Plaque Reduction Neutralization Test) í upphafi (fyrir fyrstu inndælinguna) voru framkvæmdar hjá ónæmingargetu undirhópnum með 2.000 einstaklingum í hvorri fyrir sig CYD14 og CYD15 og 300 einstaklingum í CYD23. Af einstaklingunum 2.580 á aldrinum 6 til 16 ára í þessum undirhópi (u.þ.b. 80%) sem voru sermisjávæðir fyrir beinbrunasótt í upphafi fengu 1.729 bóluefnið (1.656 í CYD14 og 1073 í CYD15) og 851 fékk lyfleysu (339 í CYD14 og 512 í CYD15) (sjá einnig undirkafla Ónæmingargeta).

Upplýsingar um verkun hjá einstaklingum 6 til 16 ára að aldri á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg, allar sermisstöður við upphaf

Niðurstöður verkunar bóluefnis samkvæmt aðalendapunktinum (tilvik beinbrunasóttar með einkennum sem var veirufræðilega staðfest og kom fyrir á 25 mánaða tímabilinu frá fyrsta skammti hjá einstaklingum 6 til 16 ára (allar sermisstöður við upphaf) eru sýndar í **töflu 3** fyrir rannsóknirnar CYD14, CYD15 og CYD23.

Tafla 3: Verkun bóluefnis á móti tilvikum beinbrunasóttar með einkennum sem var veirufræðilega staðfest og kom fyrir á 25 mánaða tímabilinu eftir fyrsta skammtinn vegna einhverrar af sermisgerðunum 4 hjá einstaklingum 6 til 16 ára (allar sermisstöður við upphaf).

	CYD14		CYD15		CYD23		Samsafn CYD14+CYD15		Samsafn* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur
Tilvik / einstakl- ings-ár	166/103 52	220/50 39	227/268 83	385/132 04	62/43 36	46/21 84	393/372 35	605/182 43	455/415 71	651/204 27
Verkun bóluefnis % (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: fjöldi einstaklinga í hverri rannsókn.

Tilvik: fjöldi einstaklinga með a.m.k. eina lotu af beinbrunasótt með einkennum sem var veirufræðilega staðfest á athugunartímabilinu.

Einstaklings-ár: samanlagður tími í áhættu (í árum) hjá einstaklingunum á rannsóknartímanum.

CI: öryggisbil (confidence interval).

*Samsafn niðurstaðna CYD14, 15 og 23 þarf að túlka með varúð vegna mismunar á staðfestingarprófi fyrir beinbrunasótt (Dengue confirmatory test) og skilgreiningu á bráðum veikindum með hita (acute febrile illness definition) milli CYD14/15 og CYD23.

Hjá einstaklingum 6 til 16 ára að aldri var sýnt fram á verkun Dengvaxia gegn tilvikum beinbrunasóttar með einkennum sem var veirufræðilega staðfest vegna allra sermisgerðanna 4 í öllum þremur rannsóknunum CYD14, CYD15 og CYD23 (sjá **töflu 3**).

Upplýsingar um verkun hjá einstaklingum 6 til 16 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg, sermisjákvæðir fyrir beinbrunasótt við upphaf

Verkun bóluefnis gegn beinbrunasótt með einkennum sem var veirufraðilega staðfest hjá einstaklingum 6 til 16 ára

Niðurstöður verkunar bóluefnis samkvæmt könnunargreiningu á tilvikum beinbrunasóttar með einkennum sem var veirufraðilega staðfest á 25 mánaða tímabili frá fyrsta skammti hjá einstaklingum 6 til 16 ára, sem voru sermisjákvæðir við upphaf eru sýndar í **töflu 4** fyrir ónæmingargetu undirhópi í rannsóknum CYD14, CYD15 og CYD23.

Tafla 4: Verkun bóluefnis gegn beinbrunasótt með einkennum sem var veirufraðilega staðfest, á 25 mánaða tímabili frá fyrsta skammti vegna einhverra fjögurra sermisgerða hjá einstaklingum 6 til 16 ára (sermisjákvæðir fyrir beinbrunasótt við upphaf).

	CYD14		CYD15		CYD23		Samsafn CYD14+CYD15		Samsafn * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur
Tilvik / einstaklings- ár	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/ 1665	22/3684	53/ 1779
Verkun bóluefnis % (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: fjöldi einstaklinga í hverri rannsókn.

Tilvik: fjöldi einstaklinga með a.m.k. eina lotu af beinbrunasótt með einkennum sem var veirufraðilega staðfest á athugunartímabilinu.

Einstaklings-ár: samanlagður tími í áhættu (í árum) hjá einstaklingunum á rannsóknartímanum.

CI: öryggisbil (confidence interval).

NC: Ekki reiknað (not computed) (hvorki er leyfilegt að reikna verkun bóluefnis né öryggisbil vegna þess að tilvik vantar í bóluefnis- og samanburðarhópnum)

*Samsafn niðurstaðna CYD14, 15 og 23 þarf að túlka með varúð vegna mismunar á staðfestingarprófi fyrir beinbrunasótt (Dengue confirmatory test) og skilgreiningu á bráðum veikindum með hita (acute febrile illness definition) milli CYD14/15 og CYD23.

Sermisgerðirnar fjórar stuðluðu að heildarverkun bóluefnisins. Upplýsingar eru takmarkaðar þar sem upphafs ónæmisstaða var í byrjun fengin hjá takmörkuðum undirhópi. Verkun bóluefnisins gegn beinbrunasótt með einkennum sem var veirufraðilega staðfest vegna sermisgerðar 1 [76,8 (46,1; 90,0)] og sermisgerðar 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] hefur tilhneigingu til að vera minni samanborið við sermisgerð 3 [89,6 (63,7; 97,0)] og sermisgerð 4 [96,5 (73,4; 99,5)] á 25 mánaða tímabilinu eftir fyrsta skammti hjá einstaklingum 6 til 16 ára sem voru sermisjákvæðir við upphaf (ónæmingargetu undirhópur í rannsóknum CYD14, CYD15 og CYD23).

Verkun hefur tilhneigingu til að vera minni hjá 6-8 ára börnum samanborið við hjá 9-16 ára börnum.

Verkun bóluefnisins á sjúkrahúsinnlagnir og svæsna beinbrunasótt með einkennum sem var veirufraðilega staðfest hjá einstaklingum 6 til 16 ára

Hjá einstaklingum 6 til 16 ára sem voru sermisjákvæðir við upphaf (ónæmingargetu undirhópur), var greint frá tveimur klínískum alvarlegum tilvikum beinbrunasóttar sem var veirufraðilega staðfest í CYD14 og einu í CYD15 á 25 mánaða tímabilinu eftir fyrstu inndælinguna í samanburðarhópnum borið saman við ekkert hjá hópnum sem fékk bólusetningu. Greint var frá átta tilvikum beinbrunasóttar sem var veirufraðilega staðfest og leiddi til sjúkrahúsinnlagnar í CYD14 í samanburðarhópnum borið saman við eitt í hópnum sem fékk bóluefnið og tveimur tilvikum beinbrunasóttar sem var veirufraðilega staðfest og leiddi til sjúkrahúsinnlagnar í CYD15 í samanburðarhópnum borið saman við ekkert tilvik hjá hópnum sem fékk bóluefnið. Þessi gögn eru ófullnægjandi vegna lítills fjölda tilvika í ónæmingargetu hópnum.

Verkun var metin á svæðum þar sem beinbrunasótt er í meðallagi landlæg eða mjög landlæg. Ekki er hægt að framreikna umfang varnar fyrir aðrar faraldursfræðilegar aðstæður.

Upplýsingar um verkun hjá einstaklingum 17 til 45 ára þar sem beinbrunasótt er landlæg

Engar klínískar rannsóknir á verkun hafa verið framkvæmdar hjá einstaklingum 17 til 45 ára frá svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg. Verkun bóluefnisins er byggð á yfirfærslu gagna um ónæmingargetu (sjá kaflann um „Upplýsingar um ónæmingargetu hjá einstaklingum 18 til 45 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg“, hér fyrir neðan).

Langtímavörn

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að tilhneiging sé til þess að verkun minnki með tímanum. Síðustu tveggja ára eftirfylgni (ár 5 og 6) eftir fyrsta skammtinn, var verkun bóluefnisins gagnvart beinbrunasótt með einkennum sem var veirufræðilega staðfest (sameinaðar niðurstöður undirhópa ónæmingargetu í CYD14+CYD15) 14,6% (95% CI: -74,7; 58,3) í undirhópum 6 til 16 ára sem höfðu áður fengið beinbrunasótt. Varanleiki verkunar getur verið breytilegur samkvæmt faraldsfræðilegum aðstæðum.

Ónæmingargeta

Ekki hefur verið sýnt fram á ónæmisfræðilega samsvörun varnar. Meðan á klínískri þróun stóð var upplýsingum um ónæmingargetu safnað hjá samtals 7.262 einstaklingum 9 mánaða til 60 ára sem fengu a.m.k. eina inndælingu af bóluefninu.

Meðal þessara einstaklinga fengu samtals 3.498 einstaklingar 6 til 45 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg og dengue ónæmir a.m.k. eina inndælingu af Dengvaxia. Flestir þessara einstaklinga voru á aldrinum 6 til 17 ára (n=2.836).

Meðan á klínískri þróun stóð voru títrar hlutleysandi mótefna fyrir allar sermisgerðir mældar með PRNT (Plaque Reduction Neutralization Test) og sýndar sem margfeldismeðaltalstítrar (GMTs).

Í eftirfarandi töflum var sermisstaða beinbrunasóttar við upphaf (á undan fyrstu inndælingunni) skilgreind sem:

- sermisjákvæðni fyrir beinbrunasótt ef PRNT50 títri ≥ 10 [1/dil] (lægri mörk magnákvörðunar, LLOQ, lower limit of quantification) gegn a.m.k. einni sermisgerð.
- sermisneikvæðni fyrir beinbrunasótt ef PRNT50 títri $<$ lægri mörk magnákvörðunar (LLOQ), gegn hverri af sermisgerðunum 4 sem er.

Upplýsingar um ónæmingargetu hjá börnum 6 til 8 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg

Margfeldismeðaltalstítri (GMT) við upphaf og 28 dögum eftir 3. skammt hjá 6 til 8 ára börnum í CYD14 kemur fram í töflu 5.

Tafla 5: Ónæmingargeta hjá börnum 6 til 8 ára sem eru sermisjákvæð með tilliti til beinbrunasóttar í CYD14 frá svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg

Rannsókn	N	Sermisgerð 1		Sermisgerð 2		Sermisgerð 3		Sermisgerð 4	
		Eftir skammt 1 GMT (95%CI)	Eftir skammt 3 GMT (95%CI)	Eftir skammt 1 GMT (95%CI)	Eftir skammt 3 GMT (95%CI)	Eftir skammt 1 GMT (95%CI)	Eftir skammt 3 GMT (95%CI)	Eftir skammt 1 GMT (95%CI)	Eftir skammt 3 GMT (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: fjöldi einstaklinga með fyrirbyggjandi mótefnatíttra fyrir viðkomandi endapunkt.

Einstaklingar sem eru sermisjákvæðir fyrir beinbrunasótt eru einstaklingar með títra yfir eða jafnt og lægri mörk

magnákvörðunar (LLOQ) gegn a.m.k. einni sermisgerð dengue við upphaf
 CI: öryggisbil (confidence interval).
 CYD14: Indónesía, Malasía, Filippseyjar, Taíland, Víetnam.

Upplýsingar um ónæmingargetu hjá einstaklingum 9 til 17 ára frá svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg

Margfeldismeðaltalstítri (GMT) eftir 3. skammt hjá einstaklingum 9 til 16 ára í CYD14 og CYD15 kemur fram í töflu 6.

Tafla 6: Ónæmingargeta hjá einstaklingum 9 til 16 ára að aldri í CYD14 og CYD15 frá svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg

Rannsókn	N	Sermisgerð 1		Sermisgerð 2		Sermisgerð 3		Sermisgerð 4	
		Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (95%CI)	Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (95%CI)	Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (95%CI)	Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (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)

GMT: Margfeldismeðaltalstítri (geometric mean titer).

N: fjöldi einstaklinga með fyrirliggjandi mótefnatíttra fyrir viðkomandi endapunkt.

Einstaklingar sem eru sermisjávæðir fyrir beinbrunasótt eru einstaklingar með títra yfir eða jafnt og lægri mörk magnákvörðunar (LLOQ) gegn a.m.k. einni sermisgerð dengue við upphaf

CI: öryggisbil (confidence interval).

CYD14: Indónesía, Malasía, Filippseyjar, Taíland, Víetnam.

CYD15: Brasilía, Kólumbía, Hondúras, Mexíkó, Púertó Ríki.

Upplýsingar um ónæmingargetu hjá einstaklingum 18 til 45 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg

Ónæmingargeta endanlega lyfjaformsins af CYD beinbrunasóttar (dengue) bóluafnisins hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 45 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg var metið í 3 rannsóknum sem allar fóru fram í Asíu-Kyrrahafi (CYD22 í Víetnam, CYD28 í Singapúr og CYD47 í Indlandi).

Margfeldismeðaltalstítri eftir 3. skammt hjá einstaklingum 18 til 45 ára eru sýndir í töflu 7.

Tafla 7: Ónæmingargeta hjá einstaklingum sermisjávæðum fyrir beinbrunasótt 18 til 45 ára frá svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg

Rannsókn	N	Sermisgerð 1		Sermisgerð 2		Sermisgerð 3		Sermisgerð 4	
		Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (95%CI)	Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (95%CI)	Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (95%CI)	Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (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 (61,3; 106)	413 (331; 516)

GMT: Margfeldismeðaltalstítri (geometric mean titer).

N: fjöldi einstaklinga með fyrirliggjandi mótefnatíttra fyrir viðkomandi endapunkt.

Einstaklingar sem eru sermisjávæðir fyrir beinbrunasótt eru einstaklingar með títra yfir eða jafnt og lægri mörk magnákvörðunar, LLOQ (1/dil) gegn a.m.k. einni sermisgerð dengue við upphaf.

CI: öryggisbil (confidence interval).
CYD28: Land sem sjúkdómurinn er lítið landlægur í.
CYD22: Víetnam; CYD28: Singapúr; CYD47: Indland.

Yfirfærsla gagna um verkun er byggð á fyrirliggjandi upplýsingum hér fyrir ofan og heildarniðurstöðum. Upplýsingar um ónæmingargetu úr rannsóknnum hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 45 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg sýna að margfeldismeðaltalstítrar gegn hverri sermisgerð fyrir sig eru yfirleitt hærri hjá fullorðnum en hjá börnum og unglíngum í CYD14 og CYD15. Þess vegna er búist við vörn hjá fullorðnum á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg þó að raunverulegt umfang verkunar í hlutfalli við það sem sést hjá börnum og unglíngum sé óþekkt.

Langtíma varanleiki mótefna

Margfeldismeðaltalstítri viðhélst eftir 3. skammt í allt að 5 ár hjá einstaklingum 6 ára og eldri í rannsóknnum CYD14 og CYD15. Fimm árum eftir þriðju inndælinguna var margfeldismeðaltalstítri hærri en margfeldismeðaltalstítri fyrir bólusetningu þrátt fyrir minnkun á margfeldismeðaltalstítra gegn öllum sermisgerðunum 4 samanborið við margfeldismeðaltalstítra eftir 3. skammt. Gildi margfeldismeðaltalstítra eru háð aldri og sermisstöðu beinbrunasóttar við upphaf.

Áhrif örvunarskammts voru metin hjá einstaklingum 9-50 ára sem bjuggu á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg eftir þriggja skammta áætlun (rannsóknir CYD63, CYD64, CYD65). Engin eða væg tímabundin hækkun á hlutleysandi Ab títra kom fram eftir örvunarskammtinn. Áhrif örvunarskammtsins voru breytileg með tilliti til sermisgerða og í rannsóknunum. Ekki er enn þekkt hvers vegna engin eða takmörkuð áhrif eru af örvunarskammti Dengvaxia með hliðsjón af verkunarhætti og klínískum vísbendingum.

5.2 Lyfjahvörf

Engar lyfjahvarfarannsóknir hafa verið gerðar á Dengvaxia.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta þ.m.t. mat á staðbundnu þoli og eiturverkunum á æxlun og þroska. Engin losun (shedding) á Dengvaxia RNA sást í rannsókn á dreifingu og losun, því er engin hættu á útbreiðslu í umhverfið eða smiti frá bólusettingum. Rannsókn á verkun á taugar sýnir að CYD dengue-bóluefni hefur ekki eiturverkun á taugar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn (duft):

Lífsnauðsynlegar amínósýrur þ.m.t. fenýlalanín
Amínósýrur sem ekki eru lífsnauðsynlegar
Argínín hýdróklóríð
Súkrósi
Trehalosi tvíhýdrat
Sorbitól (E420)
Trómetamól
Úrea
Saltsýra og natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig

Leysir:

Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda Dengvaxia saman við önnur bóluefni eða önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir blöndun með leysinum sem fylgir með verður að nota Dengvaxia tafarlaust.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun Dengvaxia, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

- Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi (gler af tegund I), með tappa (halóbútýl) og smelluloki (ál, pólýprópýlen) + 0,5 ml af leysi í áfylltri sprautu (gler af tegund I), með stimpiltappa (halóbútýl) og sprautuloki (teygjanleg fjölliða) með 2 aðskildum nálum.

Pakkningastærð með 1 eða 10.

- Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi (gler af tegund I), með tappa (halóbútýl) og smelluloki (ál, pólýprópýlen) + 0,5 ml af leysi í áfylltri sprautu (gler af tegund I), með stimpiltappa (halóbútýl) og sprautuloki (teygjanleg fjölliða).

Pakkningastærð með 1 eða 10.

Sprautulokin á áfylltu sprautunum innihalda náttúrulegt gúmmí, latexafleiðu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Forðast skal snertingu við sóttreinsiefni vegna þess að þau geta gert veirurnar í bóluefninu óvirkar.

Dengvaxia þarf að leysa upp fyrir gjöf.

Dengvaxia er leyst upp með því að flytja allan leysinn (0,4% natríumklóríðlausn), sem fylgir í áfylltu sprautunni með bláa merkimiðanum, yfir í hettuglasið með frostþurrkaða duftinu með gulgræna smellulokinu.

1. Festið sæfða nál á áfylltu sprautuna fyrir flutninginn á leysinum. Nálinu verður að festa vandlega við sprautuna með því að snúa henni fjórðung úr hring.
2. Flytjið allt innihald áfylltu sprautunnar yfir í hettuglasið sem inniheldur duftið.
3. Hreyfið varlega í hringi þar til duftið er að fullu uppleyst.

Skoða skal dreifuna fyrir lyfjagjöf. Eftir blöndun er Dengvaxia tær, litlaus vökvi, mögulega með hvítum til hálf gagnsæjum ögnum (af innrænum uppruna).

Eftir uppleysingu að fullu er 0,5 ml skammtur af blandaðri dreifu dreginn upp í sömu sprautuna. Fyrir inndælingu skal festa nýja sæfða nál á sprautuna.

Eftir blöndun með leysinum sem fylgir með verður að nota Dengvaxia tafarlaust.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. desember 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Dengvaxia, stungulyfsstofn og leysir, dreifa í fjölskammtaílátum fjörgilt bóluefni við beinbrunasótt (lifandi, veiklað)

2. INNIHALDSLÝSING

Eftir blöndun inniheldur einn skammtur (0,5 ml):

Blendings mýgulusóttar dengue-veiru af sermisgerð 1 (lifandi, veiklað)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/skammtur**

Blendings mýgulusóttar dengue-veiru af sermisgerð 2 (lifandi, veiklað)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/skammtur**

Blendings mýgulusóttar dengue-veiru af sermisgerð 3 (lifandi, veiklað)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/skammtur**

Blendings mýgulusóttar dengue-veiru af sermisgerð 4 (lifandi, veiklað)*4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀/skammtur**

(chimeric yellow fever dengue virus)

*Framleitt í Vero frumum með raðbrigða DNA tækni. Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

**CCID₅₀: 50% Cell Culture Infectious Dose (sá skammtur sem þarf til að sýkja 50% af frumum í rækt.

Hjálparefni með þekkta verkun (sjá kafla 4.4)

Fenýlalanín.....8 míkróg

Sorbitól.....1,76 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, dreifa

Fyrir blöndun er bóluefnið hvítt, einsleitt, frostþurrkað duft með mögulegum samdrætti við botninn (mögulega hringlaga kaka).

Leysirinn er tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Dengvaxia er ætlað til að fyrirbyggja beinbrunasótt (dengue disease) af völdum dengue-veiru af sermisgerð 1, 2, 3 og 4 hjá einstaklingum 6 til 45 ára með próf sem staðfestir fyrri dengue veirusýkingu (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Notkun Dengvaxia skal vera í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Börn og fullorðnir 6 til 45 ára

Bólusetningaráætlunin samanstendur af 3 bólusetningum með einum blönduðum skammti (0,5 ml) sem gefa á með 6 mánaða millibili.

Örvunarskammtur

Aukin gagn af viðeigandi tímasetningar fyrir örvunarskammt hefur ekki verið staðfest. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1.

Börn yngri en 6 ára

Dengvaxia er ekki ætlað börnum yngri en 6 ára (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 6 ára (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Lyfjagjöf

Dengvaxia ætti aðeins að gefa einstaklingum sem hafa áður fengið sýkingu af völdum dengue veiru. Staðfesta þarf dengue sýkingu með prófi, annaðhvort sem skráð er í sjúkrasögu eða prófa fyrir henni prófið framkvæmt áður en bólusettt er (sjá kafla 4.4).

Bólusetningin er gerð með inndælingu undir húð, helst í upphandlegg í axlarvöðva.

Ekki gefa með inndælingu í æð.

Varðandi leiðbeiningar um blöndun Dengvaxia fyrir lyfjagjöf, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða eftir fyrri gjöf Dengvaxia eða bóluefnis sem inniheldur sömu þætti.
- Einstaklingar með meðfæddan eða áunninn frumumiðlaðan ónæmisbrest, þ.m.t. ónæmisbælandi meðferðir eins og krabbameinslyfjameðferð eða háir skammtar af altækum barksterum (t.d. 20 mg eða 2 mg/kg af prednisoni í 2 vikur eða meira) innan 4 vikna fyrir bólusetningu.
- Einstaklingar með HIV sýkingu með einkennum eða með HIV sýkingu án einkenna þegar einnig eru vísbendingar um skerta ónæmisstarfsemi.
- Þungaðar konur (sjá kafla 4.6).
- Konur með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmisviðbrögð

Viðeigandi læknishjálp og eftirlit verður alltaf að vera aðgengilegt ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram eftir að bóluefnið er gefið.

Samhliða veikindi

Fresta verður gjöf Dengvaxia hjá einstaklingum með miðlungs mikinn eða verulegan hita eða bráðan sjúkdóm.

Yfirlit

Yfirlit getur komið fyrir á eftir, eða jafnvel á undan bólusetningu sem sálræn viðbrögð við inndælingu með nál. Til staðar skulu vera ferli til að koma í veg fyrir meiðsli vegna falls og til að bregðast við yfirliti.

Skimun fyrir dengue sýkingu fyrir bólusetningu

Ekki skal bólusetja einstaklinga sem hafa ekki áður verið sýktir af dengue-veiru vegna aukinnar hættu á sjúkrahúsinnlögn vegna beinbrunasóttar og alvarlegrar klínískrar beinbrunasóttar sem sást við langtíma eftirfylgni í klínískur lykilrannsóknunum (sjá kafla 4.8).

Ef ekki eru staðfestar upplýsingar um fyrri sýkingu með dengue-veiru verður að staðfesta fyrri sýkingu með prófun áður en bólusetning á sér stað (sjá kafla 4.2). Til að forðast bólusetningu hjá þeim sem sýna falska jákvæða niðurstöðu skal einungis nota prófunaraðferðir með viðunandi hæfni hvað varðar sértækni og krossvirkni byggða á faraldsfræði á hverjum stað í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

Á svæðum þar sem dengue-veiran er ekki landlæg eða lítil útsetning hennar, skal takmarka notkun bóluefnisins við einstaklinga sem eru mjög líklegir til að verða útsettir fyrir dengue.

Því lægra sem hlutfallið er af sermisjákvæðum (true seropositive) einstaklingum, þeim mun meiri hættu er á falskt sermisjákvæðum með hvaða prófi sem er, sem ákvarðar sermisstöðu dengue. Því þarf að takmarka prófun fyrir bólusetningu og bólusetningu við einstaklinga sem eru mjög líklegir til að hafa verið sýktir af dengue (t.d. einstaklingar sem bjuggu á eða voru endurtekið á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg). Markmiðið er að minnka hættuna á fölsku jákvæðu prófi

Sérstakir sjúklingahópar

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn í a.m.k. einn mánuð eftir hvern skammt (sjá kafla 4.6).

Ferðafólk

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir sem styðja bólusetningu einstaklinga sem búa á svæðum þar sem veiran er ekki landlæg með litlar líkur á fyrri dengue sýkingu og sem ferðast einstaka sinnum til svæða þar sem hún er landlæg, þess vegna er bólusetning þessara einstaklinga ekki ráðlögð.

Vörn

Ekki er víst að verndandi ónæmissvörun með Dengvaxia náist hjá öllum sem eru bólusettir. Mælt er með því að halda áfram með einstaklingsbundnar varnaraðgerðir gegn moskítóbitum eftir bólusetningu.

Dengvaxia inniheldur fenýlalanín, natríum og sorbitól

Dengvaxia inniheldur 8 míkróg af fenýlalaníni í hverjum 0,5 ml skammti. Fenýlalanín getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu (PKU) sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem fenýlalanín safnast upp því líkaminn getur ekki fjarlægt það með fullnægjandi hætti.

Dengvaxia inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,5 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Dengvaxia inniheldur 1,76 mg af sorbitóli í hverjum 0,5 ml skammti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með immunoglóbúlíni eða lyfjum úr blóðafurðum sem innihalda immunoglóbúlín eins og blóð eða plasma er ráðlagt að bíða í a.m.k. 6 vikur og helst í 3 mánuði eftir að meðferð er lokið áður en Dengvaxia er gefið til að forðast hlutleysingu á veikluðu veirunum sem bóluefnið inniheldur.

Dengvaxia má ekki gefa einstaklingum sem fá ónæmisbælandi meðferðir eins og krabbameinslyfjameðferð eða háa skammta af altækum barksterum innan 4 vikna fyrir bólusetningu (sjá kafla 4.3).

Notkun með öðrum bóluefnum

Samhliða notkun Dengvaxia og Tdap (Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine, Adsorbed) (629 einstaklingar sermisjávæðir fyrir beinbrunasótt við upphaf, á aldrinum 9 til 60 ára) var metin í einni klínískri rannsókn. Mótefnasvari sem var ekki lakara var náð við öllum Tdap mótefnavökum sem Tdap örvunarskammtur sem var gefinn samtímis fyrsta skammti af Dengvaxia framkallaði samanborið við þegar örvunarskammturinn var gefinn síðar, við mælingu 28 dögum eftir Tdap örvunarskammt hjá einstaklingum sermisjávæðum fyrir beinbrunasótt.

Fyrir fjörgilt HPV var hlutfall GMT milli hópanna (gjöf samtímis/gjöf síðar) nálægt 1 fyrir HPV-6 og í kringum 0,80 fyrir HPV-11, HPV-16 og HPV-18. Hlutfall GMT á milli hópanna (gjöf samtímis/gjöf síðar) var nálægt 1 fyrir sermisgerðir 1 og 4 og nálægt 0,80 fyrir sermisgerðir 2 og 3.

Samhliða notkun Dengvaxia og Tdap (Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine, Adsorbed) (629 einstaklingar sermisjávæðir fyrir beinbrunasótt við upphaf, á aldrinum 9 til 60 ára) var metin í einni klínískri rannsókn. Mótefnasvari sem var ekki lakara var náð við öllum Tdap mótefnavökum sem Tdap örvunarskammtur sem var gefinn samtímis fyrsta skammti af Dengvaxia framkallaði samanborið við þegar örvunarskammturinn var gefinn síðar, við mælingu 28 dögum eftir Tdap örvunarskammt hjá einstaklingum sermisjávæðum fyrir beinbrunasótt. Hjá einstaklingum sermisjávæðum fyrir beinbrunasótt leiddi fyrsti skammtur af Dengvaxia til svipaðrar ónæmissvörunar (með tilliti til margfeldismeðaltals títra [GMT] og hlutfalls sermisjávæðra) gegn öllum 4 sermisgerðum beinbrunasóttar bæði við gjöf samtímis og gjöf síðar.

Dengvaxia var metið í tveimur klínískum rannsóknum með tvígildum og fjörgildum HPV bóluefnum (Human Papillomavirus Vaccine, Recombinant) (305 einstaklingar sermisjávæðir fyrir beinbrunasótt við upphaf, á aldrinum 9 til 14 ára og 197 sermisjávæðir einstaklingar fyrir beinbrunasótt við upphaf, á aldrinum 9 til 13 ára). Ekki var hægt að leggja mat á að mótefnasvar væri ekki lakara við tvígildum og fjörgildum HPV bóluefnum / Dengvaxia 28 dögum eftir síðustu inndælingu vegna takmarkaðs fjölda einstaklinga sem hægt var að meta. Greining á ónæmissvörun hjá hópnem sem fékk bóluefnin samtímis og hjá hópnem sem fékk gjöf síðar var einungis lýsandi.

Tvígilt HPV bóluefni sýndi svipað GMT bæði hjá hópnem sem fékk bóluefnin samtímis og hópnem sem fékk gjöf síðar og hlutfall GMT á milli hópanna (gjöf samtímis/gjöf síðar) var nálægt 1 fyrir bæði HPV-16 og HPV-18. Hlutfall GMT milli hópanna (gjöf samtímis/gjöf síðar) var nálægt 1 fyrir allar 4 sermisgerðir beinbrunasóttar.

Fyrir fjörgilt HPV var hlutfall GMT milli hópanna (gjöf samtímis/gjöf síðar) nálægt 1 fyrir HPV-6 og í kringum 0,80 fyrir HPV-11, HPV-16 og HPV-18. Hlutfall GMT á milli hópanna (gjöf samtímis/gjöf síðar) var nálægt 1 fyrir sermisgerðir 1 og 4 og nálægt 0,80 fyrir sermisgerðir 2 og 3.

Klínískt mikilvægi þessara athugana er ekki þekkt.

Í öllum rannsóknunum var ekkert sem benti til aukinnar tíðni aukaverkanabyrði eða breytingar á öryggi bóluefnanna þegar Tdap eða HPV bóluefnin voru gefin samtímis Dengvaxia. Ef gefa á Dengvaxia samtímis öðrum bóluefnum til inndælingar á alltaf að gefa þau á mismunandi stungustaði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Dýrarrannsóknir bentu hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Dengvaxia á meðgöngu. Þessar upplýsingar eru ekki fullnægjandi til að draga ályktun um hvort Dengvaxia hafi hugsanlega áhrif á meðgöngu þroska fósturvísis-fósturs, fæðingu og þroska eftir fæðingu.

Dengvaxia er lifandi veiklað bóluefni, þess vegna er meðganga frábending við notkun Dengvaxia. (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri verða að nota virka getnaðarvörn í að minnsta kosti einn mánuð eftir hvern skammt.

Brjóstagjöf

Dýrarannsóknir bentu hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á brjóstagjöf.

Mjög takmörkuð reynsla er varðandi útskilnað dengue-veiru í brjóstamjólki.

Einnig, ef haft er í huga að Dengvaxia er lifandi veiklað bóluefni og að mjög takmörkuð reynsla liggur fyrir eftir markaðssetningu með Dengvaxia hjá konum með barn á brjósti, er brjóstagjöf frábending við notkun Dengvaxia. (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á frjósemi.

Dýrarannsóknir bentu ekki til skaðlegra áhrifa hvað varðar frjósemi kvenna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dengvaxia hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Hjá einstaklingum 6 til 45 ára að aldri voru þær aukaverkanir sem oftast var greint frá, sama hver staðan var varðandi beinbrunasótt í sermi fyrir bólusetningu, höfuðverkur (51%), verkur á stungustað (49%), lasleiki (41%), vöðvaverkir (41%), þröttleysi (32%), og hiti (14%).

Aukaverkanir komu fram innan 3 daga eftir bólusetningu nema hiti sem kemur fram innan 14 daga eftir inndælinguna. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar til miðlungs alvarlegar og stóðu stutt yfir (0 til 3 dagar).

Altækar aukaverkanir höfðu tilhneigingu til að koma sjaldnar fram eftir aðra og þriðju inndælingu á Dengvaxia samanborið við fyrstu inndælinguna.

Örsjaldan hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögðum.

Í heildina sáust sömu aukaverkanir en í lægri tíðni hjá þeim sem voru sermisjákvæðir með tilliti til beinbrunasóttar.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar: $\geq 1/10$

Algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Sjaldgæfar: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Koma örsjaldan fyrir: ($< 1/10\ 000$)

Aukaverkanir sem teknar voru saman innan 28 daga eftir inndælingu í klínískum rannsóknum frá 6 til 45 ára aldri, hjá viðbragðaðundirhópi (reactogenicity subset) með 1.492 fullorðnum og 4.434 börnum og aukaverkanir sem sást við almenna notkun eru sýndar í **töflu 1** fyrir börn á aldrinum 6 til 17 ára og í **töflu 2** fyrir fullorðna 18 til 45 ára.

Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og sem voru tilkynntar við almenna notkun hjá börnum (6 til 17 ára)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Sýking í efri öndunarvegi
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Nefkoxsbólga
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Mjög sjaldgæfar	Sundl
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög sjaldgæfar	Nefrennsli Hósti Verkur í munnkoki
Meltingarfæri	Sjaldgæfar	Uppköst
	Mjög sjaldgæfar	Ógleði
Húð og undirhúð	Mjög sjaldgæfar	Útbrot Ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkir
	Mjög sjaldgæfar	Hálsverkur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Lasleiki Þróttleysi Hiti Verkur á stungustað (verkir, roðapöt)
	Algengar	Þroti á stungustað
	Sjaldgæfar	Viðbrögð á stungustað (kláði, herslismyndun, blæðing, margúll)
	Mjög sjaldgæfar	Kuldahrollur

* Aukaverkanir úr aukaverkanatilkynningum.

Tafla 2: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og sem voru tilkynntar við almenna notkun hjá fullorðnum (18 til 45 ára)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Sýking í efri öndunarvegi Nefkoxsbólga
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Eitlastækkun
Ónæmiskerfi	Koma örsjaldan fyrir	Ófnæmi þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð*
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Sjaldgæfar	Sundl
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Verkur í munnkoki Hósti
Meltingarfæri	Sjaldgæfar	Ógleði Uppköst Munnþurrkur
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkir
	Sjaldgæfar	Hálsverkur Liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Verkur á stungustað Lasleiki Þróttleysi
	Algengar	Híti Viðbrögð á stungustað (roðapöt, margúll, protí, kláði)
	Sjaldgæfar	Viðbrögð á stungustað (herslismyndun, hiti) Preyta Kuldahrollur
	Mjög sjaldgæfar	Blæðing á stungustað

* Aukaverkanir úr aukaverkanatilkynningum.

Sjúkrahúsvist og/eða klínískt alvarleg beinbrunasótt í langtíma öryggisupplýsingum við eftirfylgni

Í könnunargreiningu í langtíma eftirfylgni frá fyrstu inndælingunni í þremur verkunarrannsóknum hefur sést aukin hætta á sjúkrahúsinnlögn vegna beinbrunasóttar þ.m.t. klínískt alvarleg beinbrunasótt (aðallega beinbrunasótt með blæðingum (Dengue Hemorrhagic Fever) af 1. eða 2. stigi [WHO 1997]) hjá bólusettum sem ekki höfðu áður fengið dengue veirusýkingu. Upplýsingar úr klínískum lykilrannsóknum hjá einstaklingum sem ekki höfðu áður fengið dengue veirusýkingu, á 6 ára tímabili sýndu að hættan á alvarlegri beinbrunasótt var aukin hjá einstaklingum 6 til 16 ára að aldri sem voru bólusettir með Dengvaxia borið saman við einstaklinga sem ekki voru bólusettir í sama aldurshópi. Mat úr langtímagreiningu bendir til þess að aukin áhætta komi aðallega fram á 3 árinu eftir fyrstu inndælinguna.

Þessi aukna áhætta sást ekki hjá einstaklingum sem áður höfðu sýkst af dengue-veiru (sjá kafla 5.1).

Börn

Upplýsingar um börn á aldrinum 6 til 17 ára

Hjá börnum hefur hita og roði á stungustað komið fram með hærri tíðni (mjög algengar) en hjá fullorðnum (algengar).

Aðeins var greint frá ofsakláða (mjög sjaldgæf) hjá einstaklingum á aldrinum 6 til 17 ára (aldrei hjá fullorðnum).

Upplýsingar um börn yngri en 6 ára, þ.e. utan við aldursáþendinguna

Viðbragðaundirhópur einstaklinga yngri en 6 ára nær yfir 2.192 einstaklinga samkvæmt eftirfarandi: 1.287 einstaklingar yngri en 2 ára og 905 einstaklingar milli 2 og 5 ára.

Hjá einstaklingum 2 til 5 ára, í samanburði við einstaklinga eldri en 6 ára var oftast greint frá þrota á stungustað (tíðni: mjög algengar), og greint var frá viðbótaraukaverkunum (tíðni: sjaldgæfar): dröfnunarörðuútbrot og minnkuð matarlyst.

Hjá einstaklingum 2 til 5 ára, sem ekki höfðu áður fengið sýkingu með dengue-veiru, sýndu langtíma öryggisupplýsingar við eftirfylgni aukna hættu á beinbrunasótt sem krafðist sjúkrahúsinnlagnar þ.m.t. klínískt alvarleg beinbrunasótt, hjá bólusettum einstaklingum borið saman við einstaklinga sem ekki höfðu verið bólusettir (sjá kafla 4.4).

Hjá einstaklingum yngri en 2 ára voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá eftir allar inndælingar með Dengvaxia hiti, pírringur, lystarleysi, óeðlilegur grátur og eymsli á stungustað.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið greint frá neinum tilvikum ofskömmtnunar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, veirubóluefni, ATC-flokkur: J07BX/ Liggur ekki fyrir.

Verkunarháttur

Dengvaxia inniheldur lifandi veiklaðar veirur. Eftir lyfjagjöf, fjölga veirurnar sér staðbundið og kalla fram hlutleysandi mótefni og frumumiðlaða ónæmissvörun gegn dengue-veiru sermisgerðunum fjórum (sjá nákvæmari upplýsingar hér fyrir neðan, undirkafla Ónæmingargeta).

Verkun

Verkun Dengvaxia var metin í 3 rannsóknum: einni IIb. stigs stuðningsrannsókn á verkun (CYD23) í Taílandi og 2 stórum III. stigs lykilrannsóknum á verkun, CYD14 í Asíu (Indónesía, Malasía, Filippseyjar, Taíland, Víetnam) og CYD15 í Rómönsku Ameríku (Brasilía, Kólumbía, Hondúras, Mexíkó, Púertó Ríkó).

Í IIb. stigs rannsókninni var samtals 4.002 einstaklingum á aldrinum 4 til 11 ára slembiraðað til að fá Dengvaxia eða samanburðarlyf, óháð fyrri sýkingu með dengue-veiru. Af þessum einstaklingum, voru 3.285 6 til 11 ára (2.184 í hópnum sem fékk bóluefnið og 1.101 í samanburðarhópnum).

Í III. stigs lykilrannsóknunum tveimur (CYD14 og CYD15) var u.þ.b. 31.000 einstaklingum á aldrinum 2 til 16 ára slembiraðað til að fá annaðhvort Dengvaxia eða lyfleysu, óháð fyrri sýkingu með dengue-veiru. Af þessum einstaklingum fengu 19.107 Dengvaxia (5.193 í CYD14 og 13.914 í CYD15) og 9.538 fengu lyfleysu (2.598 í CYD14 og 6.940 í CYD15) á aldrinum 6 til 16 ára.

Við upphaf CYD14 og CYD15 rannsóknanna var mótefnaalengi beinbrunasóttar fyrir heildarþýðið á rannsóknarsetrunum á bilinu 52,8%-81,1% í CYD14 (Asía-Kyrrahaf) og 55,7%-92,7% í CYD15 (Rómanska Ameríka).

Verkunin var metin meðan á virkum fasa í 25 mánuði stóð, og eftirlit var hannað til að hámarka greiningu allra tilvika beinbrunasóttar með einkennum sem var veirufræðilega staðfest, óháð alvarleika. Virka greiningin á tilfellum beinbrunasóttar með einkennum hófst daginn sem fyrsta inndælingin fór fram og varði í 13 mánuði eftir þriðju inndælinguna.

Fyrir aðalendapunktinn var tíðni tilvika beinbrunasóttar með einkennum sem var veirufræðilega staðfest og kom fyrir á 12 mánaða tímabilinu frá 28 dögum eftir þriðju inndælinguna borin saman við bóluefnið og viðmiðunarhópinn.

Könnunargreining á verkun bóluefnis til samræmis við sermisstöðu beinbrunasóttar mæld með PRNT50 prófi (Plaque Reduction Neutralization Test) í upphafi (fyrir fyrstu inndælinguna) voru framkvæmdar hjá ónæmingargetu undirhópnum með 2.000 einstaklingum í hvorri fyrir sig CYD14 og CYD15 og 300 einstaklingum í CYD23. Af einstaklingunum 2.580 á aldrinum 6 til 16 ára í þessum undirhópi (u.þ.b. 80%) sem voru sermisjávæðir fyrir beinbrunasótt í upphafi fengu 1.729 bóluefnið (1.656 í CYD14 og 1073 í CYD15) og 851 fékk lyfleysu (339 í CYD14 og 512 í CYD15) (sjá einnig undirkafla Ónæmingargeta).

Upplýsingar um verkun hjá einstaklingum 6 til 16 ára að aldri á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg, allar sermisstöður við upphaf

Niðurstöður verkunar bóluefnis samkvæmt aðalendapunktinum (tilvik beinbrunasóttar með einkennum sem var veirufræðilega staðfest og kom fyrir á 25 mánaða tímabilinu frá fyrsta skammti hjá einstaklingum 6 til 16 ára (allar sermisstöður við upphaf) eru sýndar í **töflu 3** fyrir rannsóknirnar CYD14, CYD15 og CYD23.

Tafla 3: Verkun bóluefnis á móti tilvikum beinbrunasóttar með einkennum sem var veirufræðilega staðfest og kom fyrir á 25 mánaða tímabilinu eftir fyrsta skammtinn vegna einhverrar af sermisgerðunum 4 hjá einstaklingum 6 til 16 ára (allar sermisstöður við upphaf).

	CYD14		CYD15		CYD23		Samsafn CYD14+CYD15		Samsafn* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur
Tilvik / einstakl- ings-ár	166/103 52	220/50 39	227/268 83	385/132 04	62/43 36	46/21 84	393/372 35	605/182 43	455/415 71	651/204 27
Verkun bóluefnis % (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: fjöldi einstaklinga í hverri rannsókn.

Tilvik: fjöldi einstaklinga með a.m.k. eina lotu af beinbrunasótt með einkennum sem var veirufræðilega staðfest á athugunartímabilinu.

Einstaklings-ár: samanlagður tími í áhættu (í árum) hjá einstaklingunum á rannsóknartímanum.

CI: öryggisbil (confidence interval).

*Samsafn niðurstaðna CYD14, 15 og 23 þarf að túlka með varúð vegna mismunar á staðfestingarprófi fyrir beinbrunasótt (Dengue confirmatory test) og skilgreiningu á bráðum veikindum með hita (acute febrile illness definition) milli CYD14/15 og CYD23.

Hjá einstaklingum 6 til 16 ára að aldri var sýnt fram á verkun Dengvaxia gegn tilvikum beinbrunasóttar með einkennum sem var veirufræðilega staðfest vegna allra sermisgerðanna 4 í öllum þremur rannsóknunum CYD14, CYD15 og CYD23 (sjá **töflu 3**).

Upplýsingar um verkun hjá einstaklingum 6 til 16 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg, sermisjákvæðir fyrir beinbrunasótt við upphaf

Verkun bóluefnis gegn beinbrunasótt með einkennum sem var veirufraðilega staðfest hjá einstaklingum 6 til 16 ára

Niðurstöður verkunar bóluefnis samkvæmt könnunargreiningu á tilvikum beinbrunasóttar með einkennum sem var veirufraðilega staðfest á 25 mánaða tímabili frá fyrsta skammti hjá einstaklingum 6 til 16 ára, sem voru sermisjákvæðir við upphaf eru sýndar í **töflu 4** fyrir ónæmingargetu undirhópi í rannsóknum CYD14, CYD15 og CYD23.

Tafla 4: Verkun bóluefnis gegn beinbrunasótt með einkennum sem var veirufraðilega staðfest, á 25 mánaða tímabili frá fyrsta skammti vegna einhverra fjögurra sermisgerða hjá einstaklingum 6 til 16 ára (sermisjákvæðir fyrir beinbrunasótt við upphaf).

	CYD14		CYD15		CYD23		Samsafn CYD14+CYD15		Samsafn * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur	Bóluefnis- hópur	Saman- burðar- hópur
Tilvik / einstaklings- ár	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/ 1665	22/3684	53/ 1779
Verkun bóluefnis % (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: fjöldi einstaklinga í hverri rannsókn.

Tilvik: fjöldi einstaklinga með a.m.k. eina lotu af beinbrunasótt með einkennum sem var veirufraðilega staðfest á athugunartímabilinu.

Einstaklings-ár: samanlagður tími í áhættu (í árum) hjá einstaklingunum á rannsóknartímanum.

CI: öryggisbil (confidence interval).

NC: Ekki reiknað (not computed) (hvorki er er leyfilegt að reikna verkun bóluefnis né öryggisbil vegna þess að tilvik vantar í bóluefnis- og samanburðarhópnum)

*Samsafn niðurstaðna CYD14, 15 og 23 þarf að túlka með varúð vegna mismunar á staðfestingarprófi fyrir beinbrunasótt (Dengue confirmatory test) og skilgreiningu á bráðum veikindum með hita (acute febrile illness definition) milli CYD14/15 og CYD23.

Sermisgerðirnar fjórar stuðluðu að heildarverkun bóluefnisins. Upplýsingar eru takmarkaðar þar sem upphafs ónæmisstaða var í byrjun fengin hjá takmörkuðum undirhópi. Verkun bóluefnisins gegn beinbrunasótt með einkennum sem var veirufraðilega staðfest vegna sermisgerðar 1 [76,8 (46,1; 90,0)] og sermisgerðar 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] hefur tilhneigingu til að vera minni samanborið við sermisgerð 3 [89,6 (63,7; 97,0)] og sermisgerð 4 [96,5 (73,4; 99,5)] á 25 mánaða tímabilinu eftir fyrsta skammt hjá einstaklingum 6 til 16 ára sem voru sermisjákvæðir við upphaf (ónæmingargetu undirhópur í rannsóknum CYD14, CYD15 og CYD23).

Verkun hefur tilhneigingu til að vera minni hjá 6-8 ára börnum samanborið við hjá 9-16 ára börnum.

Verkun bóluefnisins á sjúkrahúsinnlagnir og svæsna beinbrunasótt með einkennum sem var veirufraðilega staðfest hjá einstaklingum 6 til 16 ára

Hjá einstaklingum 6 til 16 ára sem voru sermisjákvæðir við upphaf (ónæmingargetu undirhópur), var greint frá tveimur klínískum alvarlegum tilvikum beinbrunasóttar sem var veirufraðilega staðfest í CYD14 og einu í CYD15 á 25 mánaða tímabilinu eftir fyrstu inndælinguna í samanburðarhópnum borið saman við ekkert hjá hópnum sem fékk bólusetningu. Greint var frá átta tilvikum beinbrunasóttar sem var veirufraðilega staðfest og leiddi til sjúkrahúsinnlagnar í CYD14 í samanburðarhópnum borið saman við eitt í hópnum sem fékk bóluefnið og tveimur tilvikum beinbrunasóttar sem var veirufraðilega staðfest og leiddi til sjúkrahúsinnlagnar í CYD15 í samanburðarhópnum borið saman við ekkert tilvik hjá hópnum sem fékk bóluefnið. Þessi gögn eru ófullnægjandi vegna lítils fjölda tilvika í ónæmingargetu hópnum.

Verkun var metin á svæðum þar sem beinbrunasótt er í meðallagi landlæg eða mjög landlæg. Ekki er hægt að framreikna umfang varnar fyrir aðrar faraldursfræðilegar aðstæður.

Upplýsingar um verkun hjá einstaklingum 17 til 45 ára þar sem beinbrunasótt er landlæg

Engar klínískar rannsóknir á verkun hafa verið framkvæmdar hjá einstaklingum 17 til 45 ára frá svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg. Verkun bóluefnisins er byggð á yfirfærslu gagna um ónæmingargetu (sjá kaflann um „Upplýsingar um ónæmingargetu hjá einstaklingum 18 til 45 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg“, hér fyrir neðan).

Langtímavörn

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að tilhneiging sé til þess að verkun minnki með tímanum. Síðustu tveggja ára eftirfylgni (ár 5 og 6) eftir fyrsta skammtinn, var verkun bóluefnisins gagnvart beinbrunasótt með einkennum sem var veirufræðilega staðfest (sameinaðar niðurstöður undirhópa ónæmingargetu í CYD14+CYD15) 14,6% (95% CI: -74,7; 58,3) í undirhópum 6 til 16 ára sem höfðu áður fengið beinbrunasótt. Varanleiki verkunar getur verið breytilegur samkvæmt faraldsfræðilegum aðstæðum.

Ónæmingargeta

Ekki hefur verið sýnt fram á ónæmisfræðilega samsvörun varnar. Meðan á klínískri þróun stóð var upplýsingum um ónæmingargetu safnað hjá samtals 7.262 einstaklingum 9 mánaða til 60 ára sem fengu a.m.k. eina inndælingu af bóluefninu.

Meðal þessara einstaklinga fengu samtals 3.498 einstaklingar 6 til 45 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg og dengue ónæmir a.m.k. eina inndælingu af Dengvaxia. Flestir þessara einstaklinga voru á aldrinum 6 til 17 ára (n=2.836).

Meðan á klínískri þróun stóð voru títrar hlutleysandi mótefna fyrir allar sermisgerðir mældar með PRNT (Plaque Reduction Neutralization Test) og sýndar sem margfeldismeðaltalstítrar (GMTs).

Í eftirfarandi töflum var sermisstaða beinbrunasóttar við upphaf (á undan fyrstu inndælingunni) skilgreind sem:

- sermisjákvæðni fyrir beinbrunasótt ef PRNT50 títri ≥ 10 [1/dil] (lægri mörk magnákvörðunar, LLOQ, lower limit of quantification) gegn a.m.k. einni sermisgerð.
- sermisneikvæðni fyrir beinbrunasótt ef PRNT50 títri $<$ lægri mörk magnákvörðunar (LLOQ), gegn hverri af sermisgerðunum 4 sem er.

Upplýsingar um ónæmingargetu hjá börnum 6 til 8 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg

Margfeldismeðaltalstítri (GMT) við upphaf og 28 dögum eftir 3. skammt hjá 6 til 8 ára börnum í CYD14 kemur fram í töflu 5.

Tafla 5: Ónæmingargeta hjá börnum 6 til 8 ára sem eru sermisjákvæð með tilliti til beinbrunasóttar í CYD14 frá svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg

Rannsókn	N	Sermisgerð 1		Sermisgerð 2		Sermisgerð 3		Sermisgerð 4	
		Eftir skammt 1 GMT (95%CI)	Eftir skammt 3 GMT (95%CI)	Eftir skammt 1 GMT (95%CI)	Eftir skammt 3 GMT (95%CI)	Eftir skammt 1 GMT (95%CI)	Eftir skammt 3 GMT (95%CI)	Eftir skammt 1 GMT (95%CI)	Eftir skammt 3 GMT (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: fjöldi einstaklinga með fyrirliggjandi mótefnatíttra fyrir viðkomandi endapunkt.

Einstaklingar sem eru sermisjákvæðir fyrir beinbrunasótt eru einstaklingar með títra yfir eða jafnt og lægri mörk

magnákvörðunar (LLOQ) gegn a.m.k. einni sermisgerð dengue við upphaf
 CI: öryggisbil (confidence interval).
 CYD14: Indónesía, Malasía, Filippseyjar, Taíland, Víetnam.

Upplýsingar um ónæmingargetu hjá einstaklingum 9 til 17 ára frá svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg

Margfeldismeðaltalstítri (GMT) eftir 3. skammt hjá einstaklingum 9 til 16 ára í CYD14 og CYD15 kemur fram í töflu 6.

Tafla 6: Ónæmingargeta hjá einstaklingum 9 til 16 ára að aldri í CYD14 og CYD15 frá svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg

Rannsókn	N	Sermisgerð 1		Sermisgerð 2		Sermisgerð 3		Sermisgerð 4	
		Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (95%CI)	Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (95%CI)	Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (95%CI)	Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (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)

GMT: Margfeldismeðaltalstítri (geometric mean titer).

N: fjöldi einstaklinga með fyrirliggjandi mótetnatíttra fyrir viðkomandi endapunkt.

Einstaklingar sem eru sermisjávæðir fyrir beinbrunasótt eru einstaklingar með títra yfir eða jafnt og lægri mörk magnákvörðunar (LLOQ) gegn a.m.k. einni sermisgerð dengue við upphaf

CI: öryggisbil (confidence interval).

CYD14: Indónesía, Malasía, Filippseyjar, Taíland, Víetnam.

CYD15: Brasilía, Kólumbía, Hondúras, Mexíkó, Púertó Ríki.

Upplýsingar um ónæmingargetu hjá einstaklingum 18 til 45 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg

Ónæmingargeta endanlega lyfjaformsins af CYD beinbrunasóttar (dengue) bóluafnisins hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 45 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg var metið í 3 rannsóknum sem allar fóru fram í Asíu-Kyrrahafi (CYD22 í Víetnam, CYD28 í Singapúr og CYD47 í Indlandi).

Margfeldismeðaltalstítri eftir 3. skammt hjá einstaklingum 18 til 45 ára eru sýndir í töflu 7.

Tafla 7: Ónæmingargeta hjá einstaklingum sermisjávæðum fyrir beinbrunasótt 18 til 45 ára frá svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg

Rannsókn	N	Sermisgerð 1		Sermisgerð 2		Sermisgerð 3		Sermisgerð 4	
		Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (95%CI)	Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (95%CI)	Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (95%CI)	Fyrir inn-dælingu 1 GMT (95%CI)	Eftir inn-dælingu 3 GMT (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 (61,3; 106)	413 (331; 516)

GMT: Margfeldismeðaltalstítri (geometric mean titer).

N: fjöldi einstaklinga með fyrirliggjandi mótetnatíttra fyrir viðkomandi endapunkt.

Einstaklingar sem eru sermisjávæðir fyrir beinbrunasótt eru einstaklingar með títra yfir eða jafnt og lægri mörk magnákvörðunar, LLOQ (1/dil) gegn a.m.k. einni sermisgerð dengue við upphaf.

CI: öryggisbil (confidence interval).
CYD28: Land sem sjúkdómurinn er lítið landlægur í.
CYD22: Víetnam; CYD28: Singapúr; CYD47: Indland.

Yfirfærsla gagna um verkun er byggð á fyrirliggjandi upplýsingum hér fyrir ofan og heildarniðurstöðum. Upplýsingar um ónæmingargetu úr rannsóknum hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 45 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg sýna að margfeldismeðaltalstítrar gegn hverri sermisgerð fyrir sig eru yfirleitt hærri hjá fullorðnum en hjá börnum og unglíngum í CYD14 og CYD15. Þess vegna er búist við vörn hjá fullorðnum á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg þó að raunverulegt umfang verkunar í hlutfalli við það sem sést hjá börnum og unglíngum sé óþekkt.

Langtíma varanleiki mótefna

Margfeldismeðaltalstítri viðhélst eftir 3. skammt í allt að 5 ár hjá einstaklingum 6 ára og eldri í rannsóknum CYD14 og CYD15. Fimm árum eftir þriðju inndælinguna var margfeldismeðaltalstítri hærri en margfeldismeðaltalstítri fyrir bólusetningu þrátt fyrir minnkun á margfeldismeðaltalstítra gegn öllum sermisgerðunum 4 samanborið við margfeldismeðaltalstítra eftir 3. skammt. Gildi margfeldismeðaltalstítra eru háð aldri og sermisstöðu beinbrunasóttar við upphaf.

Áhrif örvunarskammts voru metin hjá einstaklingum 9-50 ára sem bjuggu á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg eftir þriggja skammta áætlun (rannsóknir CYD63, CYD64, CYD65). Engin eða væg tímabundin hækkun á hlutleysandi Ab títra kom fram eftir örvunarskammtinn. Áhrif örvunarskammtsins voru breytileg með tilliti til sermisgerða og í rannsóknunum. Ekki er enn þekkt hvers vegna engin eða takmörkuð áhrif eru af örvunarskammti Dengvaxia með hliðsjón af verkunarhætti og klínískum vísbendingum.

5.2 Lyfjahvörf

Engar lyfjahvarfarannsóknir hafa verið gerðar á Dengvaxia.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta þ.m.t. mat á staðbundnu þoli og eiturverkunum á æxlun og þroska. Engin losun (shedding) á Dengvaxia RNA sást í rannsókn á dreifingu og losun, því er engin hættu á útbreiðslu í umhverfið eða smiti frá bólusettingum. Rannsókn á verkun á taugar sýnir að CYD dengue-bóluefni hefur ekki eiturverkun á taugar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn (duft):

Lífsnauðsynlegar amínósýrur þ.m.t. fenýlalanín

Amínósýrur sem ekki eru lífsnauðsynlegar

Argínín hýdróklóríð

Súkrósi

Trehalosi tvíhýdrat

Sorbitól (E420)

Trómetamól

Úrea

Saltsýra og natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig

Leysir:

Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda Dengvaxia saman við önnur bóluefni eða önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir blöndun með leysinum sem fylgir með verður að geyma Dengvaxia í kæli (2°C til 8°C) og nota innan 6 klukkustunda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.
Geymsluskilyrði eftir blöndun Dengvaxia, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

- Stungulyfsstofn (5 skammtar) í hettuglasi (gler af tegund I), með tappa (halóbútýl) og smelluloki (ál, pólýprópýlen) + 2,5 ml af leysi í hettuglasi (gler af tegund I), með tappa (halóbútýl) og smelluloki (ál, pólýprópýlen).

Pakkingastærð með 5.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Forðast skal snertingu við sóttþreinsiefni vegna þess að þau geta gert veirurnar í bóluefninu óvirkar.

Dengvaxia þarf að leysa upp fyrir gjöf.

Dengvaxia er leyst upp með því að flytja allan leysinn (0,9% natríumklóríðlausn), sem fylgir í 5 skammta hettuglasinu með dökkgráa smellulokinu yfir í 5 skammta hettuglasið með frostþurrkaða duftinu með ljósbrúna smellulokinu, með því að nota sæfða sprautu og nál.

1. Notið sæfða sprautu og nál fyrir flutninginn á leysinum.
2. Flytjið allt innihald hettuglassins með leysinum (með dökkgráa smellulokinu) yfir í hettuglasið sem inniheldur duftið (með ljósbrúna smellulokinu).
3. Hreyfið varlega í hringi þar til duftið er að fullu uppleyst.

Skoða skal dreifuna fyrir lyfjagjöf. Eftir blöndun er Dengvaxia tær, litlaus vökvi, mögulega með hvítum til hálf gagnsæjum ögnum (af innrænum uppruna).

Eftir uppleysingu að fullu er 0,5 ml skammtur af blandaðri dreifu dreginn upp í sömu sprautuna. Nota skal nýja sæfða sprautu og nál þegar hver af skömmtunum 5 er dreginn upp. Ráðlögð stærð á nálinni sem nota skal er 23G eða 25G.

Fyrir hverja inndælingu skal hreyfa blönduðu dreifuna aftur varlega í hringi.

Eftir blöndun með leysinum sem fylgir með verður að nota Dengvaxia innan 6 klukkustunda.

Hettuglös sem notuð hafa verið að hluta verður að geyma við milli 2°C til 8°C (í kæli) og varin gegn ljósi.

Farga skal öllum bóluefnisskömmtum sem eftir eru við lok bólusetningarlotu eða innan 6 klukkustunda eftir blöndun, hvort sem verður fyrr.

Fjölskammta hettuglösum sem hafa verið notuð að hluta verður að farga tafarlaust ef:

- Skammtar hafa ekki verið dregnir upp að fullu á sæfðan hátt.
- Ný sæfð sprauta og nál voru ekki notuð við blöndun eða þegar hver af fyrri skömmtum var dreginn upp.
- Grunur er um að hettuglasið sem notað hefur verið að hluta hafi mengast.
- Sjáanleg ummerki eru um mengun, svo sem breyting á útliti.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1338/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. desember 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmrökun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en Dengvaxia er markaðssett í hverju aðildarlandi verður markaðsleyfishafinn ásamt yfirvöldum í hverju landi að komast að samkomulagi um innihald og snið fræðsluáætlunarinnar, þar með talið samskiptamiðil, drefingaraðferðir og alla aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja í hverju aðildarlandi þar sem Dengvaxia er markaðssett, að allt heilbrigðisstarfsfólk sem búast má við að noti Dengvaxia hafi aðgang að/fái í hendur eftirfarandi fræðsluefnispakka:

- Fræðsluefni fyrir lækna

Fræðsluefni fyrir lækna skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Að það er aukin hættu á alvarlegri og/eða beinbrunasótt sem krefst sjúkrahúsinnlagnar eftir bólusetningu einstaklinga sem ekki hafa áður verið sýktir af dengue-veiru;
- Að heilbrigðisstarfsfólk verður, á undan bólusetningu, að skrá fyrri sýkingu með dengue-veiru, sem meta þarf með staðfestri sögu um beinbrunasótt frá rannsóknarstofu eða með sermisprófun;
- Heilbrigðisstarfsfólk verður að vera meðvitað um að prófið sem er notað skal hafa viðunandi hæfni hvað varðar sértækni og krossvirkni byggða á faraldsfræði á hverjum stað;
- Heilbrigðisstarfsfólk verður að vera meðvitað um snemmkomin viðvörunarteikn beinbrunasóttar.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi + 0,5 ml leysir í áfylltri sprautu með 2 aðskildum nálum.
Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi + 0,5 ml leysir í áfylltri sprautu
Pakkningastærð með 1 eða 10.

1. HEITI LYFS

Dengvaxia, stungulyfsstofn og leysir, dreifa í áfylltri sprautu fjörgilt bóluefni við beinbrunasótt (lifandi, veiklað)

2. VIRK(T) EFNI

Eftir blöndun inniheldur einn skammtur (0,5 ml) 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ af hverri sermisgerð af blendings mýgulusóttar dengue-veiru (1, 2, 3 og 4) (lifandi veiklað).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:

Stungulyfsstofn (duft): lífsnauðsynlegar amínósýrur þ.m.t. fenýlalanín, amínósýrur sem ekki eru lífsnauðsynlegar, argínín hýdróklóríð, súkrósi, trehalosi tvíhýdrat, sorbitól, trómetamól, úrea, saltsýra og natríumhýdroxíð.

Leysir: natríumklóríð (0,4%), vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi + 0,5 ml af leysi í áfylltri sprautu með 2 aðskildum nálum
Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi + 0,5 ml af leysi í áfylltri sprautu

Pakkningastærð með 1 eða 10

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Notkun undir húð eftir blöndun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun og varðandi leiðbeiningar um blöndun.

Blandið Dengvaxia með leysinum sem fylgir.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa. Til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun, notið tafarlaust.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1338/001

EU/1/18/1338/002

EU/1/18/1338/003

EU/1/18/1338/004

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Dengvaxia - Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Dengvaxia, stungulyfsstofn
fjörgilt bóluefni við beinbrunasótt (lifandi, veiklað)
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
Dengvaxia – Leysir í áfylltri sprautu (0,5 ml)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir til að blanda Dengvaxia
NaCl (0,4%)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur – 0,5 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
Dengvaxia – Stungulyfsstofn (5 skammtar) í hettuglasi + 2,5 ml leysir í hettuglasi.
Pakkningastærð með 5.

1. HEITI LYFS

Dengvaxia, stungulyfsstofn og leysir, dreifa í fjölskammtaílátum fjörgilt bóluferni við beinbrunasótt (lifandi, veiklað)

2. VIRK(T) EFNI

Eftir blöndun inniheldur einn skammtur (0,5 ml) 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀ af hverri sermisgerð af blendingu mýgulusóttar dengue-veiru (1, 2, 3 og 4) (lifandi, veiklað).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:

Stungulyfsstofn (duft): lífsnauðsynlegar amínósýrur þ.m.t. fenýlalanín, amínósýrur sem ekki eru lífsnauðsynlegar, argínín hýdróklóríð, súkrósi, trehalosi tvíhýdrat, sorbitól, trómetamól, úrea, saltsýra og natríumhýdroxíð

Leysir: natríumklóríð (0,9%), vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn (5 skammtar) í hettuglasi + 2,5 ml af leysi í hettuglasi
Pakkningastærð með 5.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Notkun undir húð eftir blöndun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun og varðandi leiðbeiningar um blöndun.

Blandið Dengvaxia með leysinum sem fylgir.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa. Til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun, notið innan 6 klukkustunda ef geymt við á milli 2°C til 8°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1338/005

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Dengvaxia - Stungulyfsstofn (5 skammtar) í hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Dengvaxia, stungulyfsstofn
fjörgilt bóluefni við beinbrunasótt (lifandi, veiklað)
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 skammtar

6. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
Dengvaxia – Leysir í hettuglasi (2,5 ml)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir til að blanda Dengvaxia
NaCl (0,9%)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 skammtar – 2,5 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Dengvaxia, stungulyfsstofn og leysir, dreifa í áfylltri sprautu fjörgilt bóluefni við beinbrunasótt (lifandi, veiklað)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið er bólusett. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu bóluefni hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Dengvaxia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Dengvaxia
3. Hvernig nota á Dengvaxia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Dengvaxia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Dengvaxia og við hverju það er notað

Dengvaxia er bóluefni. Það er notað til að vernda þig eða barnið gegn „beinbrunasótt“ af völdum dengue-veiru sermisgerðum 1, 2, 3 og 4. Það inniheldur útgáfur af þessum 4 afbrigðum af veirunni sem hafa verið veiklaðar til að þær geti ekki valdið sjúkdóminum.

Dengvaxia er gefið fullorðnum, ungmennum og börnum (frá 6 til 45 ára að aldri) með staðfesta fyrri sýkingu með dengue-veiru sem hefur verið staðfest með prófunum (sjá einnig kafla 2 og 3).

Dengvaxia skal notað í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

Hvernig verkar bóluefnið

Dengvaxia örvar náttúrulegar varnir líkamans (ónæmiskerfið) til að framleiða mótefni sem munu hjálpa til við vörn gegn veirunum sem valda beinbrunasótt ef líkaminn er útsettur fyrir þeim í framtíðinni.

Hvað er beinbrunasótt?

Beinbrunasótt er veirusýking sem dreifist með biti sýktrar *Aedes* moskítófluglu. Veiran frá sýktum einstaklingi getur dreifst til annars einstaklings með moskítóbitum í um það bil 4 til 5 daga (hámark 12 dagar) eftir að fyrstu einkenni koma fram. Beinbrunasótt berst ekki beint á milli manna.

Beinbrunasótt hefur í för með sér einkenni eins og hita, höfuðverk, verk aftan við augun, vöðva- og liðverki, ógleði, uppköst, bólgnu kirtla eða útbrot á húð. Einkenni standa yfirleitt yfir í 2 til 7 daga. Þú getur einnig haft beinbrunasótt en engin einkenni („einkennalaus“).

Stöku sinnum getur beinbrunasótt verið það alvarleg að þú verðir að leggjast inn á sjúkrahús og mjög sjaldgæfum tilvikum getur hún valdið dauða. Alvarleg beinbrunasótt getur valdið háum hita og hverju sem er af eftirfarandi: verulegir kviðverkir (magaverkir), viðvarandi ógleði (uppköst), hraðri öndun,

verulegum blæðingum, magablæðingum, blæðandi gómum, þreytutilfinningu, eirðarleysi, meðvitundarleysi, krömpum (flogum) og líffærabílun.

2. Áður en byrjað er að nota Dengvaxia

Til að ganga úr skugga um að Dengvaxia henti þér eða barninu er mikilvægt að segja læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef einhver eftirtalinna atriða á við um þig eða barnið. Ef það er eitthvað sem þú skilur ekki skaltu biðja lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn um að útskýra.

Ekki má nota Dengvaxia:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni Dengvaxia (talin upp í kafla 6).
- ef fram hafa komið ofnæmisviðbrögð eftir notkun Dengvaxia áður. Einkenni ofnæmisviðbragða geta m.a. verið útbrot með kláða, mæði og þroti í andliti og tungu.
- ef ónæmiskerfið er veikt (náttúrulegar varnir líkamans). Þetta getur verið vegna erfðagalla eða HIV sýkingar
- ef tekin eru lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (eins og háskammta barkstera eða krabbameinslyfjameðferð). Læknirinn mun ekki nota Dengvaxia fyrr en 4 vikum eftir að meðferð lýkur.
- ef um er að ræða þungun eða brjóstgjöf.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ef þú eða barnið hafið aldrei verið sýkt með dengue-veiru fyrir bólusetningu ertu í aukinni hættu á alvarlegri beinbrunasótt sem getur leitt til sjúkrahúsinnlagnar ef þú verður seinna bitin(n) af dengue-sýktri moskítóflugu.

Áður en Dengvaxia er gefið mun læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn kanna hvort þú eða barnið hafi einhvern tíma verið sýkt af dengue-veiru, og mun segja þér frá því ef framkvæma þarf próf.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Dengvaxia er notað ef þú eða barnið hafið:

- vægan til mikinn hita eða bráð veikindi. Þú munt ekki fá Dengvaxia fyrr en þér eða barninu hefur batnað.
- einhvern tíma átt við heilsufarsvandamál að stríða við gjöf bóluefnis. Læknirinn mun íhuga vandlega áhættu og ávinning af bólusetningu.
- einhvern tíma fallið í yfirlíð við bólusetningu. Yfirlíð, og stundum fall, getur komið fyrir (aðallega hjá ungu fólki) eftir, eða jafnvel á undan, inndælingu með nál.
- fengið ofnæmisviðbrögð vegna latex. Sprautulokið á áfylltu sprautunni inniheldur náttúrulegt latexgúmmí sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Ferðamenn

Bólusetning er ekki ráðlögð ef þú hefur aldrei búið á svæði þar sem sýkingar með dengue-veiru koma reglubundið fyrir og ef þú fyrirhugar að ferðast af og til til svæðis þar sem sýkingar með dengue-veiru koma reglubundið fyrir.

Mikilvægar upplýsingar um vörnina sem er veitt

Eins og á við um öll bóluefni getur verið að Dengvaxia verndi ekki alla sem eru bólusettir. Þú verður að halda áfram að verja þig gegn moskítóbitum jafnvel eftir bólusetningu.

Eftir bólusetningu skaltu ráðfæra þig við lækni ef þú eða barnið haldið að dengue-sýking hafi átt sér stað og einhver eftirtalinna einkenna kom fram: hár hiti, verulegir kviðverkir, viðvarandi uppköst, hröð öndun, blæðandi gómar, þreyta, eirðarleysi og blóðug uppköst.

Viðbótar fyrirbyggjandi aðgerðir

Þú skalt grípa til fyrirbyggjandi aðgerða til að koma í veg fyrir moskítóbit. Þetta felur í sér notkun skordýrafælu, að klæðast hlífðarfatnaði og notkun moskítóneta.

Yngri börn

Börn yngri en 6 ára mega ekki fá bóluefnið.

Notkun annarra lyfja eða bóluefna samhliða Dengvaxia

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur bóluefni eða lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skaltu segja læknum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi:

- lyf sem hafa áhrif á náttúrulegar varnir líkamans (ónæmiskerfi) eins og háskammta barksterar eða krabbameinslyfjameðferð. Í slíkum tilvikum mun læknirinn ekki nota Dengvaxia fyrr en 4 vikum eftir að meðferð lýkur. Það er vegna þess að verið getur að Dengvaxia verki ekki eins vel.
- lyf sem kallast „immúnóglóbúlín“ eða lyf úr blóðafurðum sem innihalda immúnóglóbúlín, svo sem blóð eða blóðvökva. Í slíkum tilvikum mun læknirinn ekki nota Dengvaxia fyrr en 6 vikum, og helst ekki fyrr en 3 mánuðum eftir að meðferð lýkur. Það er vegna þess að verið getur að Dengvaxia verki ekki eins vel.

Dengvaxia má gefa samtímis bóluefni við barnaveiki, stífkrampa og kíghósta, eða raðbrigða bóluefni við vörtuveiru (HPV). Velja á mismunandi stungustaði þegar inndæling með fleiri en einu bóluefni er á sama tíma.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki nota Dengvaxia ef þú eða dóttir þín er þunguð eða með barn á brjósti. Ef þú eða dóttir þín:

- er á barneignaraldri, verður að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun í a.m.k. einn mánuð eftir hvern skammt af Dengvaxia.
- hefur grun um að þú eða dóttir þín sé þunguð eða fyrirhugar barneignir skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Dengvaxia hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Dengvaxia inniheldur fenýlalanín, natríum og sorbitól

Dengvaxia inniheldur 41 míkróg af fenýlalaníni í hverjum 0,5 ml skammti. Fenýlalanín getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu (PKU) sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem fenýlalanín safnast upp því líkaminn getur ekki fjarlægt það með fullnægjandi hætti.

Dengvaxia inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,5 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Dengvaxia inniheldur 9,38 mg af sorbitóli í hverjum 0,5 ml skammti.

3. Hvernig nota á Dengvaxia

Staðfesta verður dengue veirusýkingu með prófi sem er staðfest í sögu sjúklings eða prófa fyrir henni fyrir bólusetningu.

Dengvaxia verður gefið af læknum eða hjúkrunarfræðingnum sem inndæling undir húð í upphandlegg. Ekki má sprauta því í blóðæð.

Þú eða barnið mun fá 3 inndælingar af 0,5 ml – eina á 6 mánaða fresti.

- Fyrsta inndælingin verður gefin á völdum eða fyrirfram ákveðnum degi.

- Önnur inndælingin, 6 mánuðum eftir fyrstu inndælinguna.
- Þriðja inndælingin, 6 mánuðum eftir aðra inndælinguna.

Dengvaxia skal nota í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

Fyrirmæli um undirbúning bóluþefnisins ætlaðar læknum og heilbrigðisstarfsfólki fylgja með í lok fylgiseðilsins.

Ef þú eða barnið sleppið inndælingu með Dengvaxia

- Ef þú eða barnið sleppið fyrirfram ákveðinni inndælingu mun lækurinn ákveða hvenær gefa á inndælinguna sem var sleppt. Mikilvægt er að þú eða barnið fylgið fyrirmælunum frá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum varðandi seinni inndælingar.
- Ef þú gleymir eða getur ekki mætt aftur á áætluðum tíma skaltu spyrja lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ráða.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Dengvaxia valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð)

Ef einhver þessara einkenna koma fram eftir að þú eða barnið yfirgefið staðinn þar sem inndælingin var gefin, **hafið tafarlaust samband við lækni:**

- öndunarerfiðleikar
- blámi á tungu eða vörum
- útbrot
- þroti í andliti eða hálsi
- lágur blóðþrýstingur sem veldur sundli eða yfirliði
- skyndileg og alvarleg tilfinning um veikindi eða óróleiki með blóðþrýstingsfalli sem veldur sundli og meðvitundarleysi, hraður hjartsláttur í tengslum við öndunarerfiðleika.

Þessi teikn eða einkenni (bráðaofnæmisviðbrögð) koma yfirleitt fram fljótt eftir að inndælingin er gefin og á meðan þú eða barnið er enn á heilsugæslustöðinni eða læknaðofunni. Þau geta einnig örsjaldan komið fram eftir gjöf hvaða bóluþefnis sem er (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10.000 einstaklingum).

Aðrar alvarlegar aukaverkanir

Hjá sumum einstaklingum sem ekki hafa fengið beinbrunasóttarsýkingu fyrir bólusetningu getur verið aukin hættu á að fá alvarlegri beinbrunasótt sem þarfnast sjúkrahúsinnlagnar ef þeir seinna verða bitnir af moskítóflugum sem sýkt er af dengue-veiru. Þessi aukna hættu getur aðallega komið fram á þriðja árinu eftir fyrstu inndælinguna.

Aðrar aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram í rannsóknum hjá börnum, ungmönnum og fullorðnum. Flestar aukaverkanirnar komu fram innan 3 dögum eftir að inndælinguna með Dengvaxia.

Mjög algengar: (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- vöðvaverkir
- almenn vanlíðan (lasleiki)

- þróttleysi
- viðbrögð á stungustað: verkur og roði
- hiti.

Algengar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- viðbrögð á stungustað: mar (margúll), þroti og kláði.

Sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- sýkingar í nefi eða hálsi (sýking í efri öndunarvegi)
- verkur eða bólga í nefi eða hálsi (nefkoksbólga)
- sundl
- hálssærindi (verkur í munnkoki)
- hósti
- ógleði
- uppköst
- útbrot
- verkur í hálsi
- kuldahrollur
- húð á stungustað harðnar (herslismyndun á stungustað)
- blæðing á stungustað.

Koma örsjaldan fyrir: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10.000 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð.

Viðbótar aukaverkanir hjá fullorðnum:

Sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- bólgur kirtlar (eitlastækkun)
- munnþurrkur
- liðverkir
- hiti á stungustað
- þreyta.

Viðbótar aukaverkanir hjá börnum og unglingum (frá 6 til og með 17 ára að aldri):

Mjög sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- nefrennsli
- útbrot með kláða (ofsakláði).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Dengvaxia

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið bóluefnið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun með leysinum sem fylgir með verður að nota lyfið tafarlaust.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Dengvaxia inniheldur

- Eftir blöndun inniheldur einn skammtur (0,5 ml) 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅* af hverri sermisgerð af blendings mýgulusóttar dengue-veiru (chimeric yellow fever dengue virus)** (1, 2, 3 og 4) (lifandi, veiklað).
* CCID₅₀: 50% Cell Culture Infectious Dose (sá skammtur sem þarf til að sýkja 50% af frumum í rækt.
** Framleitt í Vero frumum með raðbrigða DNA tækni. Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.
- Önnur innihaldsefni eru: lífsnauðsynlegar amínósýrur þ.m.t. fenýlalanín, amínósýrur sem ekki eru lífsnauðsynlegar, argínín hýdróklóríð, súkrósi, trehalosi tvíhýdrat, sorbitól (E420), trómetamól, úrea, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig.

Lýsing á útliti Dengvaxia og pakkningastærðir

Dengvaxia er stungulyfsstofn, dreifa og leysir. Dengvaxia er fánlegt sem stungulyfsstofn (duft) í stakskammta hettuglasi og leysir í stakskammta áfylltri sprautu (0,5 ml) með 2 aðskildum nálum eða ekki með nál. Blanda verður stungulyfsstofninum og leysinum saman fyrir notkun.

Dengvaxia er fánleg í pakkningastærðum með 1 eða 10. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Stungulyfsstofninn er hvítt, einsleitt frostþurrkað duft með mögulegum samdrætti við botninn (mögulega hringlaga kaka).

Leysirinn (0,4% natríumklóríðlausn) er tær og litlaus lausn.

Eftir blöndun með leysinum sem fylgir er Dengvaxia tær, litlaus vökvi, mögulega með hvítum til hálf gagnsæjum ögnum.

Markaðsleyfishafi:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frakkland

Framleiðandi:

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

eða

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

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 (2)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.p.A. Tel: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland sanofi-aventis Netherlands 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 05 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.p.A. 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 Sanofi Tel: +44 845 372 7101
België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Sanofi – Aventis Lietuva, UAB Tel.: +370 5 2755224

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

- Eins og á við um öll bóluefni til inndælingar verður viðeigandi læknishjálp og eftirlit alltaf að vera auðveldlega aðgengilegt ef bráðaofnæmislost á sér stað eftir að Dengvaxia er gefið.
- Ekki má blanda Dengvaxia saman við önnur lyf í sömu sprautunni.
- Dengvaxia má ekki undir neinum kringumstæðum gefa með inndælingu í æð.
- Bólusetningin er framkvæmd með inndælingu undir húð, helst í upphandlegg í axlarvöðva.
- Yfirlið getur komið fyrir eftir, eða jafnvel á undan, bólusetningu sem sálræn viðbrögð við inndælingu með nál. Til staðar skulu vera ferli til að koma í veg fyrir meiðsli vegna falls og til að bregðast við yfirliðsviðbrögðum.

Blöndun og meðhöndlun stakskammta lyfsins

Dengvaxia þarf að blanda fyrir gjöf.

Dengvaxia er blandað með því að flytja allan leysinn (0,4% natríumklóríðlausn), sem fylgir með í áfylltu sprautunni með bláa merkimiðanum, yfir í hettuglasið með frostþurrkaða duftinu með gulgræna smellulokinu.

1. Festið sæfða nál á áfylltu sprautuna fyrir flutninginn á leysinum. Nálinu verður að festa vandlega við sprautuna með því að snúa henni fjórðung úr hring.
2. Flytjið allt innihald áfylltu sprautunnar yfir í hettuglasið sem inniheldur duftið.
3. Hreyfið hettuglasið varlega í hringi þar til duftið er að fullu uppleyst.

Dreifuna skal skoða fyrir lyfjagjöf. Eftir blöndun er Dengvaxia tær, litlaus vökvi, mögulega með hvítum til hálf gagnsæjum ögnum (af innrænum uppruna).

Eftir uppleysingu að fullu er 0,5 ml skammtur af blandaðri dreifu dreginn upp í sömu sprautu. Fyrir inndælingu skal festa nýja sæfða nál á sprautuna.

Forðast skal snertingu við sótthreinsiefni vegna þess að þau geta gert veirurnar í bóluefninu óvirkar.

Eftir blöndun með leysinum sem fylgir með verður að nota Dengvaxia tafarlaust.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Dengvaxia, stungulyfsstofn og leysir, dreifa í fjölskammtaílátum fjörgilt bóluefni við beinbrunasótt (lifandi, veiklað)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið er bólusett. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu bóluefni hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Dengvaxia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Dengvaxia
3. Hvernig nota á Dengvaxia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Dengvaxia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Dengvaxia og við hverju það er notað

Dengvaxia er bóluefni. Það er notað til að vernda þig eða barnið gegn „beinbrunasótt“ af völdum dengue-veiru sermisgerðum 1, 2, 3 og 4. Það inniheldur útgáfur af þessum 4 afbrigðum af veirunni sem hafa verið veiklaðar til að þær geti ekki valdið sjúkdóminum.

Dengvaxia er gefið fullorðnum, ungmennum og börnum (frá 6 til 45 ára að aldri) með staðfesta fyrri sýkingu með dengue-veiru sem hefur verið staðfest með prófunum (sjá einnig kafla 2 og 3).

Dengvaxia skal notað í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

Hvernig verkar bóluefnið

Dengvaxia örvar náttúrulegar varnir líkamans (ónæmiskerfið) til að framleiða mótefni sem munu hjálpa til við vörn gegn veirunum sem valda beinbrunasótt ef líkaminn er útsettur fyrir þeim í framtíðinni.

Hvað er beinbrunasótt?

Beinbrunasótt er veirusýking sem dreifist með biti sýktrar *Aedes* moskítófluglu. Veiran frá sýktum einstaklingi getur dreifst til annars einstaklings með moskítóbitum í um það bil 4 til 5 daga (hámark 12 dagar) eftir að fyrstu einkenni koma fram. Beinbrunasótt berst ekki beint á milli manna.

Beinbrunasótt hefur í för með sér einkenni eins og hita, höfuðverk, verk aftan við augun, vöðva- og liðverki, ógleði, uppköst, bólgna kirtla eða útbrot á húð. Einkenni standa yfirleitt yfir í 2 til 7 daga. Þú getur einnig haft beinbrunasótt en engin einkenni („einkennalaus“).

Stöku sinnum getur beinbrunasótt verið það alvarleg að þú verðir að leggjast inn á sjúkrahús og mjög sjaldgæfum tilvikum getur hún valdið dauða. Alvarleg beinbrunasótt getur valdið háum hita og hverju sem er af eftirfarandi: verulegir kviðverkir (magaverkir), viðvarandi ógleði (uppköst), hraðri öndun,

verulegum blæðingum, magablæðingum, blæðandi gómum, þreytutilfinningu, eirðarleysi, meðvitundarleysi, krömpum (flogum) og líffærabilun.

2. Áður en byrjað er að nota Dengvaxia

Til að ganga úr skugga um að Dengvaxia henti þér eða barninu er mikilvægt að segja læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef einhver eftirtalinna atriða á við um þig eða barnið. Ef það er eitthvað sem þú skilur ekki skaltu biðja lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn um að útskýra.

Ekki má nota Dengvaxia:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni Dengvaxia (talin upp í kafla 6).
- ef fram hafa komið ofnæmisviðbrögð eftir notkun Dengvaxia áður. Einkenni ofnæmisviðbragða geta m.a. verið útbrot með kláða, mæði og þroti í andliti og tungu.
- ef ónæmiskerfið er veikt (náttúrulegar varnir líkamans). Þetta getur verið vegna erfðagalla eða HIV-sýkingar
- ef tekin eru lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (eins og háskammta barkstera eða krabbameinslyfjameðferð). Læknirinn mun ekki nota Dengvaxia fyrr en 4 vikum eftir að meðferð lýkur.
- ef um er að ræða þungun eða brjóstgjöf.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ef þú eða barnið hafið aldrei verið sýkt með dengue-veiru fyrir bólusetningu ertu í aukinni hættu á alvarlegri beinbrunasótt sem getur leitt til sjúkrahúsinnlagnar ef þú verður seinna bitin(n) af dengue-sýktri moskítóflugu.

Áður en Dengvaxia er gefið mun læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn kanna hvort þú eða barnið hafi einhvern tíma verið sýkt af dengue-veiru, og mun segja þér frá því ef framkvæma þarf próf.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Dengvaxia er notað ef þú eða barnið hafið:

- vægan til mikinn hita eða bráð veikindi. Þú munt ekki fá Dengvaxia fyrr en þér eða barninu hefur batnað.
- einhvern tíma átt við heilsufarsvandamál að stríða við gjöf bóluefnis. Læknirinn mun íhuga vandlega áhættu og ávinning af bólusetningu.
- einhvern tíma fallið í yfirlíð við bólusetningu. Yfirlíð, og stundum fall, getur komið fyrir (aðallega hjá ungu fólki) eftir, eða jafnvel á undan, inndælingu með nál.

Ferðamenn

Bólusetning er ekki ráðlögð ef þú hefur aldrei búið á svæði þar sem sýkingar með dengue-veiru koma reglubundið fyrir og ef þú fyrirhugar að ferðast af og til til svæðis þar sem sýkingar með dengue-veiru koma reglubundið fyrir.

Mikilvægar upplýsingar um vörnina sem er veitt

Eins og á við um öll bóluefni getur verið að Dengvaxia verndi ekki alla sem eru bólusettir. Þú verður að halda áfram að verja þig gegn moskítóbitum jafnvel eftir bólusetningu.

Eftir bólusetningu skaltu ráðfæra þig við lækni ef þú eða barnið haldið að dengue-sýking hafi átt sér stað og einhver eftirtalinna einkenna kom fram: hár hiti, verulegir kviðverkir, viðvarandi uppköst, hröð öndun, blæðandi gómar, þreyta, eirðarleysi og blóðug uppköst.

Viðbótar fyrirbyggjandi aðgerðir

Þú skalt grípa til fyrirbyggjandi aðgerða til að koma í veg fyrir moskítóbit. Þetta felur í sér notkun skordýrafælu, að klæðast hlífðarfatnaði og notkun moskítóneta.

Yngri börn

Börn yngri en 6 ára mega ekki fá bóluefnið.

Notkun annarra lyfja eða bóluefna samhliða Dengvaxia

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur bóluefni eða lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skaltu segja læknum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi:

- lyf sem hafa áhrif á náttúrulegar varnir líkamans (ónæmiskerfi) eins og háskammta barksterar eða krabbameinslyfjameðferð. Í slíkum tilvikum mun læknirinn ekki nota Dengvaxia fyrr en 4 vikum eftir að meðferð lýkur. Það er vegna þess að verið getur að Dengvaxia verki ekki eins vel.
- lyf sem kallast „immúnóglóbúlín“ eða lyf úr blóðafurðum sem innihalda immúnóglóbúlín, svo sem blóð eða blóðvökva. Í slíkum tilvikum mun læknirinn ekki nota Dengvaxia fyrr en 6 vikum, og helst ekki fyrr en 3 mánuðum eftir að meðferð lýkur. Það er vegna þess að verið getur að Dengvaxia verki ekki eins vel.

Dengvaxia má gefa samtímis bóluefni við barnaveiki, stífkrampa og kíghósta, eða raðbrigða bóluefni við vörtuveiru (HPV). Velja á mismunandi stungustaði þegar inndæling með fleiri en einu bóluefni er á sama tíma.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki nota Dengvaxia ef þú eða dóttir þín er þunguð eða með barn á brjósti. Ef þú eða dóttir þín:

- er á barneignaraldri, verður að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun í a.m.k. einn mánuð eftir hvern skammt af Dengvaxia.
- hefur grun um að þú eða dóttir þín sé þunguð eða fyrirhugar barneignir skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Dengvaxia hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Dengvaxia inniheldur fenýlalanín, natríum og sorbitól

Dengvaxia inniheldur 8 míkróg af fenýlalaníni í hverjum 0,5 ml skammti. Fenýlalanín getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu (PKU) sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem fenýlalanín safnast upp því líkaminn getur ekki fjarlægð það með fullnægjandi hætti.

Dengvaxia inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,5 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Dengvaxia inniheldur 1,76 mg af sorbitóli í hverjum 0,5 ml skammti.

3. Hvernig nota á Dengvaxia

Staðfesta verður dengue veirusýkingu með prófi sem er staðfest í sögu sjúklings eða prófa fyrir henni fyrir bólusetningu.

Dengvaxia verður gefið af læknum eða hjúkrunarfræðingnum sem inndæling undir húð í upphandlegg. Ekki má sprauta því í blóðæð.

Þú eða barnið mun fá 3 inndælingar af 0,5 ml – eina á 6 mánaða fresti.

- Fyrsta inndælingin verður gefin á völdum eða fyrirfram ákveðnum degi.
- Önnur inndælingin, 6 mánuðum eftir fyrstu inndælinguna.
- Þriðja inndælingin, 6 mánuðum eftir aðra inndælinguna.

Dengvaxia skal nota í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

Fyrirmæli um undirbúning bóluvefnisins ætlaðar læknum og heilbrigðisstarfsfólki fylgja með í lok fylgiseðilsins.

Ef þú eða barnið sleppið inndælingu með Dengvaxia

- Ef þú eða barnið sleppið fyrirfram ákveðinni inndælingu mun lækningin ákveða hvenær gefa á inndælinguna sem var sleppt. Mikilvægt er að þú eða barnið fylgið fyrirmælunum frá lækningunni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum varðandi seinni inndælingar.
- Ef þú gleymir eða getur ekki mætt aftur á áætluðum tíma skaltu spyrja lækninginn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ráða.

Leitið til lækningisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Dengvaxia valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð)

Ef einhver þessara einkenna koma fram eftir að þú eða barnið yfirgefið staðinn þar sem inndælingin var gefin, **hafið tafarlaust samband við lækni:**

- öndunarerfiðleikar
- blámi á tungu eða vörum
- útbrot
- þroti í andliti eða hálsi
- lágur blóðþrýstingur sem veldur sundli eða yfirliði
- skyndileg og alvarleg tilfinning um veikindi eða óróleiki með blóðþrýstingsfalli sem veldur sundli og meðvitundarleysi, hraður hjartsláttur í tengslum við öndunarerfiðleika.

Þessi teikn eða einkenni (bráðaofnæmisviðbrögð) koma yfirleitt fram fljótt eftir að inndælingin er gefin og á meðan þú eða barnið er enn á heilsugæslustöðinni eða læknastofunni. Þau geta einnig örsjaldan komið fram eftir gjöf hvaða bóluvefnis sem er (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10.000 einstaklingum).

Aðrar alvarlegar aukaverkanir

Hjá sumum einstaklingum sem ekki hafa fengið beinbrunasóttarsýkingu fyrir bólusetningu getur verið aukin hættu á að fá alvarlegri beinbrunasótt sem þarfnast sjúkrahúsinnlagnar ef þeir seinna verða bitnir af moskítóflugum sem sýkt er af dengue-veiru. Þessi aukna hættu getur aðallega komið fram á þriðja árinu eftir fyrstu inndælinguna.

Aðrar aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram í rannsóknum hjá börnum, ungmennum og fullorðnum. Flestar aukaverkanirnar komu fram innan 3 dögum eftir að inndælinguna með Dengvaxia.

Mjög algengar: (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- vöðvaverkir
- almenn vanlíðan (lasleiki)
- þróttleysi
- viðbrögð á stungustað: verkur og roði
- hiti.

Algengar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- viðbrögð á stungustað: mar (margúll), þroti og kláði.

Sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- sýkingar í nefi eða hálsi (sýking í efri öndunarvegi)
- verkur eða bólga í nefi eða hálsi (nefkoxsbólga)
- sundl
- hálssærindi (verkur í munnkoki)
- hósti
- ógleði
- uppköst
- útbrot
- verkur í hálsi
- kuldahrollur
- húð á stungustað harðnar (herslismyndun á stungustað)
- blæðing á stungustað.

Koma örsjaldan fyrir: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10.000 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð.

Viðbótar aukaverkanir hjá fullorðnum:

Sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- bólgur kirtlar (eitlastækkun)
- munnþurrkur
- liðverkir
- hiti á stungustað
- þreyta.

Viðbótar aukaverkanir hjá börnum og unglíngum (frá 6 til og með 17 ára að aldri):

Mjög sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- nefrennsli
- útbrot með kláða (ofsakláði).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Dengvaxia

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið bóluefnið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun með leysinum sem fylgir með verður að nota lyfið innan 6 klukkustunda ef það er geymt við á milli 2°C til 8°C (þ.e. í kæli) og varið gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Dengvaxia inniheldur

- Eftir blöndun inniheldur einn skammtur (0,5 ml) 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅* af hverri sermisgerð af blendings mýgulúsóttar dengue-veiru (chimeric yellow fever dengue virus)** (1, 2, 3 og 4) (lifandi, veiklað).
* CCID₅₀: 50% Cell Culture Infectious Dose (sá skammtur sem þarf til að sýkja 50% af frumum í rækt).
** Framleitt í Vero frumum með raðbrigða DNA tækni. Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.
- Önnur innihaldsefni eru: lífsnauðsynlegar amínósýrur þ.m.t. fenýlalanín, amínósýrur sem ekki eru lífsnauðsynlegar, argínín hýdróklóríð, súkrósi, trehalosi tvíhýdrat, sorbitól (E420), trómetamól, úrea, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig.

Lýsing á útliti Dengvaxia og pakkningastærðir

Dengvaxia er stungulyfsstofn, dreifa og leysir. Dengvaxia er fánlegt sem stungulyfsstofn (duft) í 5 skammta hettuglasi og leysir í 5 skammta hettuglasi (2,5 ml). Blanda verður stungulyfsstofninum og leysinum saman fyrir notkun.

Dengvaxia er fánleg í pakkningastærð með 5 (hettuglös með bóluefni og leysi eru í sömu öskju).

Stungulyfsstofninn er hvítt, einsleitt frostþurrkað duft með mögulegum samdrætti við botninn (mögulega hringlaga kaka).

Leysirinn (0,9% natríumklóríðlausn) er tær, litlaus lausn.

Eftir blöndun með leysinum sem fylgir er Dengvaxia tær, litlaus vökvi, mögulega með hvítum til hálf gagnsæjum ögnum.

Markaðsleyfishafi:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frakkland

Framleiðandi:

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

eða

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UABTel.: +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.p.A. Tel: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland sanofi-aventis Netherlands B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜTel.: +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 05 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.p.A. 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 SIATel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom Sanofi Tel: +44 845 372 7101

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

- Eins og á við um öll bóluefni til inndælingar verður viðeigandi læknishjálp og eftirlit alltaf að vera auðveldlega aðgengilegt ef bráðaofnæmislost á sér stað eftir að Dengvaxia er gefið.
- Ekki má blanda Dengvaxia saman við önnur lyf í sömu sprautunni.
- Dengvaxia má ekki undir neinum kringumstæðum gefa með inndælingu í æð.
- Bólusetningin er framkvæmd með inndælingu undir húð, helst í upphandlegg í axlarvöðva.
- Yfirlíð getur komið fyrir eftir, eða jafnvel á undan, bólusetningu sem sálræn viðbrögð við inndælingu með nál. Til staðar skulu vera ferli til að koma í veg fyrir meiðsli vegna falls og til að bregðast við yfirlíðs viðbrögðum.

Blöndun og meðhöndlun fjölskammta lyfsins

Dengvaxia þarf að blanda fyrir gjöf.

Dengvaxia er blandað með því að flytja allan leysinn (0,9% natríumklóríðlausn), sem fylgir með í 5 skammta hettuglasinu með dökkgráa smellulokinu, yfir í 5 skammta hettuglasið með frostþurrkaða duftinu með ljósbrúna smellulokinu, með því að nota sæfða sprautu og nál.

1. Notið sæfða sprautu og nál fyrir flutninginn á leysinum.
2. Flytjið allt innihald hettuglassins með leysinum (með dökkgráa smellulokinu) yfir í hettuglasið sem inniheldur duftið (með ljósbrúna smellulokinu).
3. Hreyfið varlega í hringi þar til duftið er að fullu uppleyst.

Dreifuna skal skoða fyrir lyfjagjöf. Eftir blöndun er Dengvaxia tær, litlaus vökvi, mögulega með hvítum til hálf gagnsæjum ögnum (af innrænum uppruna).

Eftir uppleysingu að fullu er 0,5 ml skammtur af blandaðri dreifu dreginn upp í sömu sprautu. Nota skal nýja sæfða sprautu og nál þegar hver af skömmtunum 5 er dreginn upp. Ráðlögð stærð á nálinni sem nota skal er 23G eða 25G.

Fyrir hverja inndælingu skal hreyfa blönduðu dreifuna aftur varlega í hringi.

Forðast skal snertingu við sóttreinsiefni vegna þess að þau geta gert veirurnar í bóluefninu óvirkar.

Eftir blöndun með leysinum sem fylgir með verður að nota Dengvaxia innan 6 klukkustunda.

Fjölskammta hettuglös sem notuð hafa verið að hluta verður að geyma við milli 2°C til 8°C (þ.e. í kæli) og varin gegn ljósi.

Farga skal öllum bóluefnisskömmtum sem eftir eru við lok bólusetningarlotu eða innan 6 klukkustunda eftir blöndun, hvort sem verður fyrr.

Fjölskammta hettuglös sum sem hafa verið notuð að hluta verður að farga tafarlaust ef:

- Skammtar hafa ekki verið dregnir upp að fullu á sæfðan hátt.
- Ný sæfð sprautu og nál voru ekki notuð við blöndun eða þegar hver af fyrri skömmtum var dreginn upp.
- Grunur er um að hettuglasið sem notað hefur verið að hluta hafi mengast.
- Sjáanleg ummerki eru um mengun, svo sem breyting á útliti.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.