Þetta skjal inniheldur samþykktar vöruupplýsingar fyrir QDENGA, með breytingum frá fyrri aðferð sem hefur áhrif á upplýsingar um vöruna (EMEA/H/C/005155/WS2695) auðkenndar.

Nánari upplýsingar er að finna á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/qdenga>

**VIÐAUKI I**

**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

BT_1000x858pxÞetta 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**

Qdenga stungulyfsstofn og leysir, lausn

Qdenga stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu

Fjórgilt bóluefni gegn beinbrunasótt (lifandi, veiklað)

**2. INNIHALDSLÝSING**

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

Dengue-veiru af sermigerð 1 (lifandi, veiklaða)\*: ≥ 3,3 log10 PFU\*\*/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 2 (lifandi, veiklaða)#: ≥ 2,7 log10 PFU\*\*/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 3 (lifandi, veiklaða)\*: ≥ 4,0 log10 PFU\*\*/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 4 (lifandi, veiklaða)\*: ≥ 4,5 log10 PFU\*\*/skammtur

\*Framleitt í Vero frumum með raðbrigða DNA tækni. Gen sermigerðarsérhæfðra yfirborðspróteina erfðabreytt í dengue-veiru gerð 2. Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

#Framleitt í Vero frumum með raðbrigða DNA tækni.

\*\*PFU = skellumyndandi einingar

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Fyrir blöndun er bóluefnið hvítt eða beinhvítt, frostþurrkað duft (samþjöppuð kaka).

Leysirinn er tær, litlaus lausn.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Qdenga er ætlað til að fyrirbyggja beinbrunasótt (dengue disease) af völdum dengue-veiru hjá einstaklingum frá 4 ára aldri.

Notkun Qdenga skal vera í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Skammtar

*Einstaklingar frá 4 ára aldri*

Qdenga á að gefa sem 0,5 ml skammt samkvæmt tveggja skammta bólusetningaráætlun (0 og 3 mánuðir).

Ekki liggur fyrir hvort þörf er á örvunarskammti.

*Aðrir hópar barna (börn < 4 ára)*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Qdenga hjá börnum yngri en 4 ára.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

*Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum einstaklingum ≥ 60 ára. Sjá kafla 4.4.

Lyfjagjöf

Eftir fulla blöndun frostþurrkaða bóluefnisins við leysinn skal gefa Qdenga lausnina með inndælingu undir húð helst í axlarvöðva í upphandlegg.

Qdenga má ekki gefa í æð, í húð eða í vöðva. Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu Qdenga fyrir gjöf.

**4.3 Frábendingar**

* Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða ofnæmi fyrir fyrri skammti af Qdenga.
* Einstaklingar með meðfæddan eða áunninn ónæmisbrest, þ.m.t. ónæmisbælandi meðferðir eins og krabbameinslyfjameðferð eða stórir skammtar af altækum barksterum (t.d. 20 mg/sólarhring eða 2 mg/kg líkamsþyngdar/sólarhring af prednisoni í 2 vikur eða lengur) innan 4 vikna fyrir bólusetningu, eins og á við um önnur lifandi, veikluð bóluefni.
* Einstaklingar með HIV sýkingu með eða án einkenna þegar einnig eru vísbendingar um skerta ónæmisstarfsemi.
* Barnshafandi 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.

Almennar ráðleggingar

*Bráðaofnæmiskast*

Greint hefur verið frá bráðaofnæmisköstum hjá einstaklingum sem fengu Qdenga. Eins og við á um öll bóluefni til inndælingar skal viðeigandi læknishjálp og eftirlit ávallt vera til staðar ef mjög sjaldgæft bráðaofnæmiskast kemur fram eftir að bóluefnið er gefið.

*Yfirferð sjúkrasögu*

Áður en til bólusetningar kemur skal fara yfir sjúkrasögu einstaklingsins (einkum fyrri bólusetningar og möguleg ofnæmisviðbrögð sem komu fram eftir bólusetningu).

*Yfirstandandi veikindi*

Fresta verður gjöf Qdenga hjá einstaklingum með bráð, alvarleg veikindi með hita. Ekki þarf að seinka bólusetningu vegna minniháttar sýkingar t.d. kvefs.

*Takmarkanir á verkun bóluefnisins*

Ekki er víst að verndandi ónæmissvörun með Qdenga náist gegn öllum sermigerðum veirunnar sem veldur beinbrunasótt hjá öllum sem eru bólusettir og ónæmissvörun getur minnkað með tímanum (sjá kafla 5.1). Óvíst er hvort vöntun á ónæmissvörun geti leitt til alvarlegri beinbrunasóttar. Mælt er með því að halda áfram með einstaklingsbundnar varnaraðgerðir gegn moskítóbitum eftir bólusetningu. Einstaklingar ættu að leita til læknis ef þeir fá einkenni beinbrunasóttar eða teikn sem benda til beinbrunasóttar.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Qdenga hjá einstaklingum eldri en 60 ára og takmarkaðar upplýsingar um sjúklinga með langvinna sjúkdóma.

*Kvíðatengd viðbrögð*

Kvíðatengd viðbrögð, svo sem æða- og skreyjutaugarviðbrögð (yfirlið), oföndun eða streitutengd viðbrögð geta komið fyrir í tengslum við bólusetningu sem sálræn svörun við inndælingu með nál. Mikilvægt er að gera varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir áverka vegna yfirliðs.

*Konur sem geta orðið þungaðar*

Eins og við á um önnur lifandi, veikluð bóluefni eiga konur sem geta orðið þungaðar að forðast þungun í a.m.k. einn mánuð eftir bólusetningu (sjá kafla 4.6 og 4.3).

*Annað*

Qdenga má ekki gefa með inndælingu í æð, í húð eða í vöðva.

Hjálparefni

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

Qdenga inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með immúnóglóbulíni 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 lýkur áður en Qdenga er gefið til að forðast hlutleysingu á veikluðu veirunum sem bóluefnið inniheldur.

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

Notkun með öðrum bóluefnum

Ef Qdenga er gefið á sama tíma og önnur bóluefni til inndælingar, skal alltaf gefa bóluefnin á mismunandi stungustaði.

Gefa má Qdenga á sama tíma og og bóluefni gegn lifrarbólgu A. Samhliða lyfjagjöf hefur verið rannsökuð hjá fullorðnum.

Gefa má Qdenga á sama tíma og bóluefni gegn mýgulusótt. Í klínískri rannsókn á u.þ.b. 300 fullorðnum þátttakendum sem fengu Qdenga á sama tíma og 17D bóluefni gegn mýgulusótt, voru engin áhrif á sermivörn gegn mýgulusótt. Svörun mótefnisins gegn beinbrunasótt var minni eftir samhliða gjöf Qdenga og 17D bóluefnisins gegn mýgulusótt. Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu er ekki þekkt.

Gefa má Qdenga á sama tíma og bóluefni gegn mannapapillomaveiru (HPV) (sjá kafla 5.1).

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar eiga að forðast þungun í a.m.k. einn mánuð eftir bólusetningu. Ráðleggja skal konum sem óska eftir að verða þungaðar að fresta bólusetningu (sjá kafla 4.4 og 4.3).

Meðganga

Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknum nægja ekki til að segja fyrir um eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

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

Qdenga er lifandi veiklað bóluefni, þess vegna má ekki nota Qdenga á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Qdenga skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Qdenga (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknum nægja ekki til að segja fyrir um eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á frjósemi hjá mönnum.

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

* 1. **Aukaverkanir**

Samantekt á öryggi

Í klínískum rannsóknum voru þær aukaverkanir sem oftast var greint frá, hjá einstaklingum á aldrinum 4 til 60 ára: verkur á stungustað (50%), höfuðverkur (35%), vöðvaverkir (31%), roði á stungustað (27%), lasleiki (24%), þróttleysi (20%) og hiti (11%).

Þessar aukaverkanir komu yfirleitt fram innan 2 daga eftir bólusetningu, þær voru yfirleitt vægar til miðlungs alvarlegar, og stóðu stutt yfir (í 1 til 3 daga). Þær voru fátíðari eftir seinni bólusetninguna með Qdenga en eftir þá fyrri.

Veirublóðsýking tengd bóluefni

Í klínískri rannsókn, DEN-205, kom fram skammvinn veirublóðsýking eftir bólusetningu með Qdenga hjá 49% þátttakenda í rannsókninni sem höfðu ekki sýkst af beinbrunasótt áður og hjá 16% þátttakenda í rannsókninni sem höfðu sýkst af beinbrunasótt áður. Veirublóðsýking tengd bóluefni kom venjulega fram í annarri viku eftir fyrstu inndælingu og stóð að meðaltali í 4 daga. Veirublóðsýkingu tengdri bóluefni fylgdu skammvinn, væg eða í meðallagi alvarleg einkenni, svo sem höfuðverkur, liðverkir, vöðvaverkir og útbrot hjá sumum einstaklingum. Veirublóðsýking tengd bóluefni greindist mjög sjaldan eftir seinni skammtinn.

Próf sem greina beinbrunasótt geta verið jákvæð ef einstaklingur er með veirublóðsýkingu tengda bóluefni og ekki er hægt að nota það til að greina veirublóðsýkingu tengda bóluefni frá beinbrunasótt af villigerð.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengjast Qdenga og komu fram í klínískum rannsóknum og við reynslu eftir markaðssetningu eru settar fram í töflu hér á eftir (**Tafla 1**).

Eftirfarandi upplýsingar um öryggi eru byggðar á gögnum úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og reynslu eftir markaðssetningu. Safngreining á klínískum rannsóknum tók til gagna um 14.627 þátttakendur á aldrinum 4 til 60 ára (13.839 barna og 788 fullorðinna) sem voru bólusettir með Qdenga. Þetta nær til úttektarhóps 3.830 þátttakenda með aukaverkanir sem gera má ráð fyrir (reactogenicity subset) (3.042 barna og 788 fullorðinna).

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar: ≥1/10

Algengar: ≥1/100 til <1/10

Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100

Mjög sjaldgæfar: 1/10.000 til <1/1.000

Koma örsjaldan fyrir: <1/10.000

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

**Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum (4 til 60 ára) og reynslu eftir markaðssetningu (4 ára og eldri)**

| **Líffæraflokkur** | **Tíðni** | **Aukaverkanir** |
| --- | --- | --- |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Mjög algengar | Sýking í efri hluta öndunarvegara  Nefkoksbólga  Kok- og eitlubólgab |
| Sjaldgæfar | Berkjubólga  Nefslímubólga |
| Blóð og eitlar | Koma örsjaldan fyrir | Blóðflagnafæðc |
| Ónæmiskerfi | Tíðni ekki þekkt | Bráðaofnæmisviðbragð, þar með talið bráðaofnæmislostc |
| Efnaskipti og næring | Mjög algengar | Minnkuð matarlystd |
| Geðræn vandamál | Mjög algengar | Skapstyggðd |
| Taugakerfi | Mjög algengar | Höfuðverkur  Svefnhöfgid |
| Sjaldgæfar | Sundl |
| Meltingarfæri | Sjaldgæfar | Niðurgangur  Ógleði  Kviðverkir  Uppköst |
| Húð og undirhúð | Sjaldgæfar | Útbrote  Kláðif  Ofsakláði |
| Mjög sjaldgæfar | Depilblæðingarc |
| Koma örsjaldan fyrir | Ofsabjúgur |
| Stoðkerfi og bandvefur | Mjög algengar | Vöðvaverkir |
| Algengar | Liðverkir |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Mjög algengar | Verkur á stungustað  Roði á stungustað  Lasleiki  Þróttleysi  Hiti |
| Algengar | Bólga á stungustað  Mar á stungustaðf  Kláði á stungustaðf  Inflúensulík veikindi |
| Sjaldgæfar | Blæðing á stungustaðf  Þreytaf  Mislitun á stungustaðf |

a Nær yfir sýkingu í efri hluta öndunarvegar og veirusýkingu í efri hluta öndunarvegar

b Nær yfir kok- og eitlubólgu, og eitlubólgu

c Aukaverkun kom fram eftir markaðssetningu

d Gögn frá börnum yngri en 6 ára úr klínískum rannsóknum

e Nær yfir útbrot, veiruútbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot með kláða

f Tilkynnt í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum

Börn

*Upplýsingar um börn á aldrinum 4 til 17 ára*

Samantekt öryggisupplýsinga úr klínískum rannsóknum er tiltæk fyrir 13.839 börn (9.210 á aldrinum 4 til 11 ára og 4.629 á aldrinum 12 til 17 ára). Þetta felur í sér gögn um aukaverkanabyrði bóluefnis sem safnað var hjá 3.042 börnum (1.865 á aldrinum 4 til 11 ára og 1.177 á aldrinum 12 til 17 ára).

Tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum var í samræmi við aukaverkanir hjá fullorðnum. Aukaverkanir sem voru algengari hjá börnum en fullorðnum voru hiti (11% á móti 3%), sýking í efri hluta öndunarvegar (11% á móti 3%), nefkoksbólga (6% á móti 0,6%), kok- og eitlubólga (2% á móti 0,3%) og inflúensulík veikindi (1% á móti 0,1%). Aukaverkanir sem greint var frá sjaldnar hjá börnum en fullorðnum voru roði á stungustað (2% á móti 27%), ógleði (0,03% á móti 0,8%) og liðverkir (0,03% á móti 1%).

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram hjá 357 börnum yngri en 6 ára sem voru bólusett með Qdenga:

minnkuð matarlyst (17%), svefnhöfgi (13%) og skapstyggð (12%).

*Upplýsingar um börn yngri en 4 ára, þ.e. fyrir aldursmörk ábendingarinnar*

Aukaverkanabyrði bóluefnis (reactogenicity) hjá þátttakendum yngri en 4 ára var metin hjá 78 einstaklingum sem fengu a.m.k. einn skammt af Qdenga, en af þeim fengu 13 þátttakendur 2 skammta meðferð samkvæmt ábendingu. Viðbrögð sem tilkynnt var um af tíðninni „mjög algengar“ voru skapstyggð (25%), hiti (17%), verkur á stungustað (17%) og lystarleysi (15%). Tilkynnt var um svefnhöfga (8%) og roða á stungustað (3%) af tíðninni „algengar“. Bólga á stungustað kom ekki fram hjá þátttakendum yngri en 4 ára.

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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Ofskömmtun**

Ekki hefur verið greint frá ofskömmtun.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, Veirubóluefni, ATC kóði: J07BX04

Verkunarháttur

Qdenga inniheldur lifandi veiklaðar dengue-veirur. Aðalverkunarháttur Qdenga er að fjölga sér staðbundið og kalla fram vessa- og frumuónæmissvörun gegn fjórum sermigerðum beinbrunasóttarveiru.

Verkun

Verkun Qdenga var metin í rannsókn DEN-301 sem var 3. stigs, tvíblind, slembiröðuð, samanburðarlykilrannsókn með lyfleysu sem var gerð í 5 löndum í Rómönsku Ameríku (Brasilíu, Kólumbíu, Dóminíkanska lýðveldinu, Níkaragva og Panama) og 3 löndum í Asíu (Srí Lanka, Tælandi og á Filippseyjum). Samtals var 20.099 börnum á aldrinum 4 og 16 ára slembiraðað (í hlutfallinu 2:1) til að fá Qdenga eða lyfleysu burtséð frá fyrri beinbrunasóttarsýkingu.

Verkun var metin með virku eftirliti allt rannsóknartímabilið. Allir þátttakendur sem voru með veikindi ásamt hita (skilgreint sem hiti ≥38°C í 2 til 3 daga í röð) þurftu að heimsækja rannsóknarsetrið til að gangast undir mat rannsakanda á beinbrunasótt. Þátttakendur/forráðamenn voru minntir á þetta skilyrði a.m.k. einu sinni í viku til að hægt væri að hámarka greiningu á einkennum veirufræðilega staðfestrar beinbrunasóttar (virologically-confirmed dengue, VCD). Hiti var staðfestur með fullgiltum RT-PCR prófum til að hægt væri að greina viðeigandi sermigerð beinbrunasóttar.

*Upplýsingar um verkun hjá þátttakendum á aldrinum 4 til 16 ára*

Verkunarniðurstöður bóluefnisins samkvæmt aðalendapunktinum (VCD ásamt hita,frá 30 dögum til 12 mánuðum eftir síðari bólusetninguna) eru sýndar í **töflu** **2.** Meðalaldur þýðisins samkvæmt meðferðaráætlun var 9,6 ár (staðalfrávik 3,5 ár), en 12,7% einstaklinga voru í 4-5 ára, 55,2% í 6-11 ára og 32,1% í 12-16 ára aldurshópum. Þar af voru 46,5% í Asíu og 53,5% í Rómönsku Ameríku, 49,5% konur og 50,5% karlar. Sermistaða beinbrunasóttar í upphafi (fyrir fyrstu inndælingu) var metin hjá þátttakendum með MNT50 prófi (microneutralisation test) til að hægt væri að meta verkun bóluefnisins samkvæmt sermistöðu í upphafi. Hlutfall sermineikvæðra með tilliti til beinbrunasóttar í upphafi hjá heildarþýði samkvæmt meðferðaráætlun var 27,7%.

**Tafla 2:** **Verkun bóluefnisins við að fyrirbyggja VCD ásamt hita fyrir allar sermigerðir frá 30 dögum til 12 mánuðum eftir síðari bólusetninguna í rannsókn DEN-301 (hópur samkvæmt meðferðaráætlun)a**

|  | **Qdenga N = 12.700b** | **Lyfleysa N = 6316b** |
| --- | --- | --- |
| VCD hiti, n (%) | 61 (0,5) | 149 (2,4) |
| Verkun bóluefnisins (95% CI) (%) | 80,2 (73,3; 85,3) | |
| p-gildi | <0,001 | |

CI: öryggisbil; n.: fjöldi einstaklinga með hita; VCD: veirufræðilega staðfest beinbrunasótt

a Aðalgreiningin á gögnum um verkun var byggð á þýði samkvæmt meðferðaráætlun, sem samanstóð af öllum slembiröðuðum einstaklingum sem ekki höfðu vikið frá rannsóknaráætlun með verulegum hætti, þar með talið með því að fá ekki báða skammta samkvæmt réttri úthlutun Qdenga eða lyfleysu.

b Fjöldi þátttakenda sem metnir voru

Verkun bóluefnisins samkvæmt aukaendapunktunum þ.e. að fyrirbyggja sjúkrahúsinnlögn vegna VCD ásamt hita, fyrirbyggja VCD ásamt hita eftir sermistöðu, sermigerð og fyrirbyggja verulegan hita sem fylgir VCD er sýnd í **töflu 3**. Tveir endapunktar voru skoðaðir fyrir verulegan hita sem fylgir VCD: klínískt alvarleg VCD og VCD sem uppfyllir viðmið Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) frá árinu1997 fyrir blæðandi beinbrunasótt (Dengue Haemorrhagic Fever, DHF). Viðmiðin sem óháð matsnefnd varðandi alvarleika tilfella beinbrunasóttar (DCAC, *Dengue Case Severity Adjudication Committee*) notaðist við til að meta alvarleika veirufræðilega staðfestrar beinbrunasóttar í rannsókn DEN-301, voru byggð á leiðbeiningum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar frá 2009. DCAC mat öll tilfelli sjúkrahúsinnlagnar vegna veirufræðilega staðfestrar beinbrunasóttar með því að nota fyrirfram skilgreind viðmið sem fólu í sér mat á blæðingarfrávikum, plasmaleka, lifrarstarfsemi, nýrnastarfsemi, hjartastarfsemi, miðtaugakerfi og losti. Í rannsókn DEN-301 voru tilfelli veirufræðilega staðfestrar beinbrunasóttar sem uppfylltu viðmið Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar frá 1997 hvað varðar blæðandi beinbrunasótt skilgreind með því að nota forritað reiknirit, þ.e. án þess að beita læknisfræðilegu mati. Í stórum dráttum voru viðmiðin meðal annars hiti sem varir í 2 til 7 daga, blæðingartilhneiging, blóðflagnafæð og vísbendingar um plasmaleka.

**Tafla 3: Verkun bóluefnisins við að fyrirbyggja sjúkrahúsinnlögn vegna VCD hita, VCD hita eftir sermigerð beinbrunasóttar, VCD hita eftir upphafsgildi sermistöðu beinbrunasóttar og alvarleg tilfelli beinbrunasóttar frá 30 dögum til 18 mánuðum eftir seinni bólusetningu í rannsókn DEN-301 (hópur samkvæmt meðferðaráætlun)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Qdenga**  N=12.700a | **Lyfleysa**  N=6.316a | **Verkun bóluefnisins (95% CI)** |  |
| **Verkun bóluefnisins við að fyrirbyggja sjúkrahúsinnlögn vegna VCD hitab, n (%)** | | | |
| Innlagnir á sjúkrahús vegna VCD hita fylgirc | 13 (0,1) | 66 (1,0) | 90,4 (82,6; 94,7)d |  |
| **Verkun bólefnis við að fyrirbyggja VCD hita eftir sermigerðum beinbrunasóttar, n (%)** | | | |
| VCD hiti vegna DENV-1 | 38 (0,3) | 62 (1,0) | 69,8 (54,8; 79,9) |  |
| VCD hiti vegna DENV-2 | 8 (<0,1) | 80 (1,3) | 95,1 (89,9; 97,6) |  |
| VCD hiti vegna DENV-3 | 63 (0,5) | 60 (0,9) | 48,9 (27,2; 64,1) |  |
| VCD hiti vegna DENV-4 | 5 (<0,1) | 5 (<0,1) | 51.0 (-69,4, 85,8) |  |
| **Verkun bóluefnis við að fyrirbyggja VCD hita eftir upphafsgildi sermistöðu beinbrunasóttar, n (%)** | | | |
| VCD hiti í öllum þátttakendum | 114 (0,9) | 206 (3,3) | 73,3 (66,5; 78,8) |  |
| VCD hiti í einstaklingum með sermijákvæð upphafsgildi | 75 (0,8) | 150 (3,3) | 76,1 (68,5; 81,9) |  |
| VCD hiti í einstaklingum með sermineikvæð upphafsgildi | 39 (1,1) | 56 (3,2) | 66,2 (49,1; 77,5) |  |
| **Verkun bóluefnis við að fyrirbyggja DHF af völdum allra sermigerða, n (%)** | | | |
| Samtals | 2 (<0,1) | 7 (0,1) | 85,9 (31,9, 97,1) |  |
| **Verkun bóluefnis við að fyrirbyggja alvarlega beinbrunasótta af völdum allra sermigerða, n (%)** | | | |
| Samtals | 2 (<0,1) | 1 (<0,1) | 2,3 (-977,5; 91,1) |  |

CI: öryggisbil; n.: fjöldi einstaklinga; VCD: veirufræðilega staðfest beinbrunasótt; DENV: sermigerð beinbrunasóttar

a Fjöldi þátttakenda sem metnir voru

b Lykilaukaendapunktur

c Flest tilfelli komu fram vegna DENV-2 (0 tilfelli í Qdenga hluta og 46 tilfelli í lyfleysu hluta)

d p-gildi < 0,001

Vörn kom snemma fram í verkunarrannsókn á bóluefninu hjá 81,1% (95% CI: 64,1%, 90,0%) með tilliti til VCD hita af völdum allra sermigerða samanlagt frá fyrstu bólusetningu fram að þeirri seinni.

*Langtímavörn*

Í rannsókn DEN-301 var fjöldi könnunargreininga gerður til að meta langtímavörn frá fyrra skammti allt að 4,5 árum eftir seinni skammt (**tafla 4**).

**Tafla 4: Verkun bóluefnisins við að fyrirbyggja VCD hita og sjúkrahúsinnlögn samtals, eftir upphafsgildi sermistöðu beinbrunasóttar og gegn einstökum sermigerðum við upphafsgildi sermistöðu frá fyrsta skammti til 54 mánuðum eftir seinni skammt í rannsókn DEN-301 (öryggisþýði)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Qdenga n/N** | **Lyfleysa n/N** | **Verkun bóluefnis (95% CI) við að fyrirbyggja VCD hitaa** | **Qdenga n/N** | **Lyfleysa n/N** | **Verkun bóluefnis (95% CI) við að fyrirbyggja sjúkrahúsinnlögn vegna VCD hitaa** |
| **Samtals** | 442/13380 | 547/6687 | 61,2 (56,0; 65,8) | 46/13380 | 142/6687 | 84,1 (77,8; 88,6) |
| **Sermineikvæðir við upphaf,N=5.546** | | | | | | |
| **Allar sermigerðir** | 147/3714 | 153/1832 | 53,5 (41,6; 62,9) | 17/3714 | 41/1832 | 79,3 (63,5; 88,2) |
| **DENV-1** | 89/3714 | 79/1832 | 45,4 (26,1; 59,7) | 6/3714 | 14/1832 | 78,4 (43,9; 91,7) |
| **DENV-2** | 14/3714 | 58/1832 | 88,1 (78,6; 93,3) | 0/3714 | 23/1832 | 100 (88,5; 100)b |
| **DENV-3** | 36/3714 | 16/1832 | -15,5  (-108,2; 35,9) | 11/3714 | 3/1832 | -87,9 (-573,4; 47,6) |
| **DENV-4** | 12/3714 | 3/1832 | -105,6  (-628,7; 42,0) | 0/3714 | 1/1832 | Ekki lagt framc |
| **Sermijákvæðir við upphaf, N=14.517** | | | |  | | |
| **Allar sermigerðir** | 295/9663 | 394/4854 | 64,2 (58,4;69,2) | 29/9663 | 101/4854 | 85,9 (78,7; 90,7) |
| **DENV-1** | 133/9663 | 151/4854 | 56,1 (44,6; 65,2) | 16/9663 | 24/4854 | 66,8 (37,4; 82,3) |
| **DENV-2** | 54/9663 | 135/4854 | 80,4 (73,1; 85,7) | 5/9663 | 59/4854 | 95,8 (89,6; 98,3) |
| **DENV-3** | 96/9663 | 97/4854 | 52,3 (36,7; 64,0) | 8/9663 | 15/4854 | 74,0 (38,6; 89,0) |
| **DENV-4** | 12/9663 | 20/4854 | 70,6 (39,9; 85,6) | 0/9663 | 3/4854 | Ekki lagt framc |

CI: öryggisbil, VCD: veirufræðilega staðfest beinbrunasótt, n: fjöldi þátttakenda, N: fjöldi þátttakenda sem var metinn

a Könnunargreiningar: rannsóknin var hvorki knúin áfram né hönnuð til að sýna fram á mun á bóluefninu og lyfleysuhópnum

b Um það bil notað einhliða 95% CI

c Mat á verkun bóluefnis ekki lagt fram vegna þess að færri en 6 tilvik, fyrir bæði TDV og lyfleysu, komu fram

Að auki var verkun bóluefnis við að fyrirbyggja blæðandi beinbrunasótt (DHF) af völdum allra sermigerða 70,0% (95% CI: 31,5%, 86,9%) og að fyrirbyggja klínískt alvarlega beinbrunasótt af völdum allra sermigerða 70,2% (95% CI: -24,7%, 92,9%).

Sýnt var fram á verkun bóluefnisins við að fyrirbyggja beinbrunasótt fyrir allar sermigerðir hjá þátttakendum sem voru sermijákvæðir við upphaf. Sýnt var fram á verkun bóluefnisins hjá þátttakendum sem voru sermineikvæðir við upphaf fyrir DENV-1 og DENV-2 en ekki fyrir DENV-3 og ekki var hægt að staðfesta virkni fyrir DENV-4 vegna færri tilfella (**tafla 4**).

Gerð var greining frá ári til árs þar til fjögur og hálft ár voru liðin frá seinni skammtinum (**tafla 5**).

**Tafla 5: Verkun bóluefnisins við að fyrirbyggja VCD hita og sjúkrahúsinnlögn samtals og eftir upphafsgildi sermistöðu beinbrunasóttar sem mæld voru með árs millibili 30 dögum eftir seinni skammt í rannsókn DEN-301 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Verkun bóluefnis (95% CI) við að fyrirbyggja VCD hita**  **Na = 19.021** | **Verkun bóluefnis við að fyrirbyggja sjúkrahúsinnlögn vegna VCD hita**  **Na = 19.021** |
| Ár 1b | Samtals | 80,2 (73,3; 85,3) | 95,4 (88,4; 98,2) |
| Eftir upphafsgildi sermistöðu beinbrunasóttar  Sermijákvæðir  Sermineikvæðir | 82,2 (74,5; 87,6)  74,9 (57,0; 85,4) | 94,4 (84,4; 98,0)  97,2 (79,1; 99,6) |
| Ár 2c | Samtals | 56,2 (42,3; 66,8) | 76,2 (50,8; 88,4) |
| Eftir upphafsgildi sermistöðu beinbrunasóttar  Sermijákvæðir  Sermineikvæðir | 60,3 (44,7; 71,5)  45,3 (9,9; 66,8) | 85,2 (59,6; 94,6)  51,4 (-50,7; 84,3) |
| Ár 3d | Samtals | 45,0 (32,9; 55,0) | 70,8 (49,6; 83,0) |
| Eftir upphafsgildi sermistöðu beinbrunasóttar  Sermijákvæðir  Sermineikvæðir | 48,7 (34,8; 59,6)  35,5(7,4; 55,1) | 78,4 (57,1; 891)  45,0 (-42,6; 78,8) |
| Ár 4e | Samtals | 62,8 (41,4; 76,4) | 96,4 (72,2; 99,5) |
|  | Eftir upphafsgildi sermistöðu beinbrunasóttar  Sermijákvæðir  Sermineikvæðir | 64,1 (37,4; 79,4)  60,2 (11,1; 82,1) | 94,0 (52,2; 99,3)  Ekki lagt framf |

CI: öryggisbil, VCD: veirufræðilega staðfest beinbrunasótt, N: heildarfjöldi einstaklinga í greiningarþýði, a fjöldi einstaklinga sem metnir eru á hverju ári er mismunandi.

b Ár 1 vísar til 11 mánaða tímabils sem hefst 30 dögum eftir annan skammt.

c Ár 2 vísar til 13 til 24 mánaða eftir annan skammt.

d Ár 3 vísar til 25 til 36 mánaða eftir annan skammt.

e Ár 4 vísar til 37 til 48 mánaða eftir annan skammt.

f Mat á verkun bóluefnis ekki lagt fram vegna þess að færri en 6 tilvik, fyrir bæði TDV og lyfleysu, komu fram

*Klínísk verkun hjá einstaklingum frá 17 ára aldri*

Engar klínískar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á verkun hjá einstaklingum frá 17 ára aldri. Verkun Qdenga hjá einstaklingum frá 17 ára aldri er ályktuð samkvæmt klínískri verkun hjá 4 til 16 ára einstaklingum með því að brúa upplýsingar um ónæmingargetu (sjá hér að neðan).

Ónæmingargeta

Þar sem fylgni um vörn gegn beinbrunasótt liggur ekki fyrir, á enn eftir að varpa ljósi á klínískt mikilvægi upplýsinga um ónæmingargetu.

*Upplýsingar um ónæmingargetu hjá einstaklingum á aldrinum 4 til 16 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er landlæg*

Margfeldismeðaltalstítri (GMT) eftir upphafsgildi sermistöðu beinbrunasóttar hjá þátttakendum á aldrinum 4 til 16 ára í rannsókn DEN-301 er sýndur í **töflu 6**.

**Tafla 6: Ónæmingargeta eftir upphafsgildi sermistöðu beinbrunasóttar í upphafi í rannsókn DEN-301 (hópur samkvæmt meðferðaráætlun með tilliti til ónæmingargetu)a**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Sermijákvæðir við upphaf** | | **Sermineikvæðir við upphaf** | |
| Fyrir bólusetningu  N=1.816\* | 1 mánuði  eftir skammt 2  N=1.621 | Fyrir bólusetningu  N=702 | 1 mánuði  eftir skammt 2  N=641 |
| **DENV-1**  GMT  95% CI | 411,3  (366,0; 462,2) | 2115,2  (1957,0; 2286,3) | 5,0  NE\*\* | 184,2  (168,6; 201,3) |
| **DENV-2**  GMT  95% CI | 753,1  (681,0; 832,8) | 4897,4  (4645,8; 5162,5) | 5,0  NE\*\* | 1729,9  (1613,7; 1854,6) |
| **DENV-3**  GMT  95% CI | 357,7  (321,3; 398,3) | 1761,0  (1645,9; 1884,1) | 5,0  NE\*\* | 228,0  (211,6; 245,7) |
| **DENV-4**  GMT  95% CI | 218,4  (198,1; 240,8) | 1129,4  (1066,3; 1196,2) | 5,0  NE\*\* | 143,9  (133,6; 155,1) |

N: fjöldi metinna þátttakenda; DENV: Dengue-veira; GMT: Margfeldismeðaltalstítri; CI: öryggisbil; NE: ekki metið

a Undirhópur samkvæmt ónæmingargetu var undirhópur einstaklinga valinn með slembiröðun og rannsóknarþýði samkvæmt ónæmisgetu voru allir einstaklingar úr þeim undirhópi sem einnig tilheyra rannsóknarþýðinu

\* Fyrir DENV-2 og DENV-3: N = 1.815

\*\* Allir þátttakendur voru með GMT gildi undir lægri magngreiningarmörkum (10), þess vegna voru 5 skilgreindir með engin CI gildi

*Upplýsingar um ónæmingargetu hjá einstaklingum á aldrinum 18 til 60 ára á svæðum þar sem beinbrunasótt er ekki landlæg*

Ónæmingargeta Qdenga hjá fullorðnum á aldrinum18 til 60 ára var metin í DEN-304, 3. stigs tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu í landi þar sem sjúkdómurinn er ekki landlægur (Bandaríkjunum). Margfeldismeðaltalstítri eftir skammt 2 kemur fram í **töflu 7**.

**Tafla 7: Margfeldismeðaltalstítrar fyrir hlutleysandi mótefni beinbrunasóttar í rannsókn DEN‑304 (eftir rannsóknarþýði)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Sermijákvæðir við upphaf\*** | | **Sermineikvæðir við upphaf\*** | |
| Fyrir bólusetningu  N=68 | 1 mánuði  eftir skammt 2  N=67 | Fyrir bólusetningu  N=379 | 1 mánuði  eftir skammt 2  N=367 |
| **DENV-1**  GMT  95% CI | 13,9  (9,5; 20,4) | 365,1  (233,0; 572,1) | 5,0  NE\*\* | 268,1  (226,3; 317,8) |
| **DENV-2**  GMT  95% CI | 31,8  (22,5; 44,8) | 3098,0  (2233,4; 4297,2) | 5,0  NE\*\* | 2956,9  (2635,9; 3316,9) |
| **DENV-3**  GMT  95% CI | 7,4  (5,7; 9,6) | 185,7  (129,0; 267,1) | 5,0  NE\*\* | 128,9  (112,4; 147,8) |
| **DENV-4**  GMT  95% CI | 7,4  (5,5; 9,9 | 229,6  (150,0; 351,3) | 5,0  NE\*\* | 137,4  (121,9; 155,0) |

N: fjöldi metinna þátttakenda; DENV: Dengue-veira; GMT: Margfeldismeðaltalstítri; CI: öryggisbil; NE: ekki metið

\* Samanlögð gögn fyrir fjórgilt bóluefni gegn beinbrunasótt lotur 1, 2 og 3

\*\* Allir þátttakendur voru með GMT gildi undir lægri magngreiningarmörkum (10), þess vegna voru 5 skilgreindir með engin CI gildi

Bráðabirgðaupplýsingar á verkun byggjast á gögnum um ónæmingargetu úr rannsókn sem gerð var til að sýna að verkun var ekki lakari (non-inferiority) þar sem gerður var samanburður á margfeldismeðaltalstítra eftir bólusetningu hjá sermijákvæðu þýði í DEN-301 og DEN-304 við upphaf **(tafla 8)**. Búist er við vörn gegn beinbrunasótt hjá fullorðnum þó að umfang verkunar í samanburði við þá sem fyrirfinnst í börnum og unglingum sé óþekkt.

**Tafla 8: Hlutfall GMT milli sermineikvæðra þátttakenda í upphafi í rannsóknum DEN-301 (4‑16 ára) og DEN-304 (18-60 ára) (rannsóknarþýði samkvæmt ónæmingargetu)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **GMT hlutfall\* (95% CI)** | **DENV-1** | **DENV-2** | **DENV-3** | **DENV-4** |
| 1 mánuði eftir 2. skammt | 0,69 (0,58; 0,82) | 0,59 (0,52; 0,66) | 1,77 (1,53; 2,04) | 1,05 (0,92; 1,20) |
| 6 mánuðum eftir 2. skammt | 0,62 (0,51; 0,76) | 0,66 (0,57; 0,76) | 0,98 (0,84; 1,14) | 1,01 (0,86; 1,18) |

DENV: Dengue-veira; GMT: Margfeldismeðaltalstítri; CI: öryggisbil

\*Ekki lakari: efri mörk 95% CI minni en 2,0.

*Langtíma varanleiki mótefna*

Sýnt var fram á langtíma varanleika hlutleysandi mótefna í rannsókn DEN-301, við títra sem hélst vel yfir gildi fyrir bólusetningu fyrir allar fjórar sermigerðirnar í allt að 51 mánuð eftir fyrri skammt.

*Samhliða gjöf með HPV bóluefni*

Í rannsókn DEN-308 á u.þ.b. 300 þátttakendum á aldrinum 9 til 14 ára sem fengu Qdenga á sama tíma og níugilt HPV bóluefni voru engin áhrif á ónæmissvörun gegn HPV bóluefninu. Rannsóknin prófaði eingöngu samhliða gjöf fyrstu skammta Qdenga og níugilda HPV bóluefnisins. Í rannsókninni var ekki metið með beinum hætti hvort ónæmissvörun gegn Qdenga væri lakari við samhliða gjöf Qdenga og níugilda HPV bóluefnisins. Í þýðinu sem var sermineikvætt gegn beinbrunasótt var svörun mótefnisins gegn beinbrunasótt eftir samhliða gjöf á sama bili og kom fram í 3. stigs rannsókninni (DEN‑301) þar sem sýnt var fram á verkun gegn VCD og sjúkrahúsinnlagnar vegna VCD.

**5.2 Lyfjahvörf**

Engar lyfjahvarfarannsóknir hafa verið gerðar á Qdenga.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar um öryggi benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir einn skammt, staðbundnu þoli, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á æxlun og þroska. Engin losun á Qdenga RNA sást í rannsókn á dreifingu og losun, í hægðum og þvagi sem staðfestir að lítil hætta er á útbreiðslu í umhverfið eða smiti frá bólusettum. Rannsókn á verkun á taugar sýnir að Qdenga hefur ekki eiturverkun á taugar.

Þótt engin hætta sem skiptir máli hafi verið staðfest, er gildi rannsókna um eiturverkanir á æxlun takmarkað þar sem kanínur eru ekki móttækilegar fyrir beinbrunasótt.

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

Stungulyfsstofn:

α,α-trehalósa tvíhýdrat

Póloxamer 407

Mannasermisalbúmín

Kalíum tvívetnisfosfat

Tvínatríum vetnisfosfat

Kalíumklóríð

Natríumklóríð

Leysir:

Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur bóluefni eða lyf nema við leysinn sem fylgir með því.

**6.3 Geymsluþol**

24 mánuðir.

Eftir blöndun með leysinum sem fylgir með, verður að nota Qdenga tafarlaust.

Ef Qdenga er ekki notað tafarlaust verður að nota það innan 2 klukkustunda.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 2 klst. við stofuhita (allt að 32,5°C) frá blöndun bóluefnisins í hettuglasinu. Eftir þennan tíma verður að farga bóluefninu. Ekki má setja það aftur í kæli.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota Qdenga strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C ‑ 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum.

Geymsluskilyrði eftir blöndun Qdenga, sjá kafla 6.3.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

**Qdenga stungulyfsstofn og leysir, lausn**:

* Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi (gler af tegund I), með tappa (bútýlgúmmí) og álinnsigli með grænu smelluplastloki + 0,5 ml leysir (1 skammtur) í hettuglasi (gler af tegund I), með tappa (brómóbútýlgúmmí) og álinnsigli með fjólubláu smelluplastloki   
    
  Pakkningar með 1 eða 10 hettuglösum.

**Qdenga stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu**:

* Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi (gler af tegund I), með tappa (bútýlgúmmí) og álinnsigli með grænu smelluplastloki + 0,5 ml leysir (1 skammtur) í áfylltri sprautu (gler af tegund I), með stimpli (brómóbútýl) og sprautuloki (pólýprópýlen) með 2 lausum nálum  
    
  Pakkningar með 1 eða 5 áfylltum sprautum.
* Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi (gler af tegund I), með tappa (bútýlgúmmí) og álinnsigli með grænu smelluplastloki + 0,5 ml leysir (1 skammtur) í áfylltri sprautu (gler af tegund I), með stimpli (brómóbútýl) og sprautuloki (pólýprópýlen), án nála  
    
  Pakkningar með 1 eða 5 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Leiðbeiningar fyrir blöndun bóluefnisins með leysinum í hettuglasinu

Qdenga bóluefnið er samsett úr tveimur þáttum, hettuglasi sem inniheldur frostþurrkað bóluefni og hettuglasi sem inniheldur leysi. Blanda verður frostþurrkaða bóluefnið með leysinum áður en það er gefið.

Notið aðeins sæfðar sprautur fyrir blöndun og inndælingu Qdenga. Qdenga má ekki blanda saman við önnur bóluefni í sömu sprautu.

Til að blanda Qdenga skal aðeins nota leysinn (0,22% natríumklóríðlausn) sem fylgir bóluefninu þar sem hann er laus við rotvarnarefni og önnur veirueyðandi efni. Forðast skal snertingu við rotvarnarefni, sótthreinsiefni, yfirborðsvirk efni og önnur veirueyðandi efni þar sem þau geta gert bóluefnið óvirkt.

Takið hettuglösin með bóluefninu og leysinum úr kæli og látið standa í stofuhita í u.þ.b. 15 mínútur.

|  |  |
| --- | --- |
| **Hettuglas með leysi** | * Fjarlægið lokin af báðum hettuglösunum og hreinsið yfirborð tappanna ofan á hettuglösunum með sprittþurrku. * Festið sæfða sprautunál á 1 ml sprautu og stingið nálinni í hettuglasið með leysinum. Ráðlögð nál er 23G. * Ýtið stimplinum hægt alveg niður. * Snúið hettuglasinu á hvolf, dragið upp allt innihald hettuglassins og haldið áfram að toga stimpilinn út að 0,75 ml. Það ætti að sjást loftbóla inni í sprautunni. * Snúið sprautunni á hvolf til að fá loftbóluna að stimplinum. |
| **Hettuglas með frostþurrkuðu bóluefni** | * Stingið nálinni á sprautunni í hettuglasið með frostþurrkaða bóluefninu. * Beinið bununni með leysinum að hlið hettuglassins og þrýstið um leið hægt á stimpilinn til að draga úr líkum á loftbólumyndun. |
| **Blandað bóluefni** | * Sleppið fingrinum af stimplinum og haldið búnaðinum á flötu yfirborði, hvirflið hettuglasinu í báðar áttir með sprautubúnaðinn áfastan. * HRISTIÐ EKKI. Froða og loftbólur geta myndast í blandaða lyfinu. * Látið sprautubúnaðinn með hettuglasinu standa þangað til lausnin er orðin tær. Þetta tekur um 30-60 sekúndur. |

Eftir blöndun á lausnin að vera tær, litlaus eða ljósgul og laus við utanaðkomandi agnir. Fargið bóluefninu ef agnir eru til staðar og/eða ef það virðist upplitað.

|  |  |
| --- | --- |
| **Blandað bóluefni** | * Dragið alla blönduðu Qdenga lausnina upp í sömu sprautuna þangað til loftbóla myndast í sprautunni. * Fjarlægið sprautubúnaðinn úr hettuglasinu. * Haldið á sprautunni með sprautuoddinn upp á við, sláið létt á hlið sprautunnar til að loftbólan færist efst upp, fargið áföstu nálinni og setjið á nýja sæfða nál, þrýstið loftbólunni út þangað til lítill dropi af vökva myndast efst á nálinni. Ráðlögð nál er 25G, 16 mm. * Qdenga er tilbúið til inndælingar undir húð. |

Gefa skal Qdenga tafarlaust eftir blöndun. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 2 klukkustundir við stofuhita (allt að 32,5°C) frá blöndun bóluefnisins í hettuglasinu. Eftir þennan tíma verður að farga bóluefninu. Ekki skila því í kæli. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota Qdenga strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

Leiðbeiningar fyrir blöndun bóluefnisins með leysinum í áfylltu sprautunni

Qdenga bóluefnið er samsett úr tveimur þáttum, hettuglasi sem inniheldur frostþurrkað bóluefni og leysi í áfylltri sprautu. Blanda verður frostþurrkaða bóluefnið með leysinum áður en það er gefið.

Qdenga má ekki blanda saman við önnur bóluefni í sömu sprautu.

Til að blanda Qdenga skal aðeins nota leysinn (0,22% natríumklóríðlausn) í áfylltu sprautunni sem fylgir bóluefninu þar sem hann er laus við rotvarnarefni og önnur veirueyðandi efni. Forðast skal snertingu við rotvarnarefni, sótthreinsiefni, yfirborðsvirk efni og önnur veirueyðandi efni þar sem þau geta gert bóluefnið óvirkt.

Takið hettuglasið með bóluefninu og áfylltu sprautuna úr kæli og látið standa í stofuhita í u.þ.b. 15 mínútur.

|  |  |
| --- | --- |
| **Hettuglas með frostþurrkuðu bóluefni** | * Fjarlægið lokið af hettuglasinu með bóluefninu og hreinsið yfirborð tappans ofan á hettuglasinu með sprittþurrku. * Festið sæfða nál við áfylltu sprautuna og stingið nálinni í hettuglasið með bóluefninu. Ráðlögð nál er 23G. * Beinið bununni með leysinum að hlið hettuglasins og þrýstið um leið hægt á stimpilinn til að draga úr líkum á loftbólumyndun. |
| **Blandað bóluefni** | * Sleppið fingrinum af stimplinum og haldið búnaðinum á flötu yfirborði, hvirflið hettuglasinu í báðar áttir með sprautubúnaðinn áfastan. * HRISTIÐ EKKI. Froða og loftbólur geta myndast í blandaða lyfinu. * Látið sprautubúnaðinn standa þangað til lausnin er orðin tær. Þetta tekur um 30-60 sekúndur. |

Eftir blöndun á lausnin að vera tær, litlaus eða ljósgul og laus við utanaðkomandi agnir. Fargið bóluefninu ef agnir eru til staðar og/eða ef það virðist upplitað.

|  |  |
| --- | --- |
| **Blandað bóluefni** | * Dragið alla blönduðu Qdenga lausnina upp í sömu sprautuna þangað til loftbóla myndast í sprautunni. * Fjarlægið sprautubúnaðinn úr hettuglasinu. Haldið á sprautunni með sprautuoddinn upp á við, sláið létt á hlið sprautunnar til að loftbólan færist efst upp, fargið áföstu nálinni og setjið á nýja sæfða nál, þrýstið loftbólunni út þangað til lítil dropi af vökva myndast efst á nálinni. Ráðlögð nál er 25G, 16 mm. * Qdenga er tilbúið til inndælingar undir húð. |

Gefa skal Qdenga tafarlaust eftir blöndun. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 2 klukkustundir við stofuhita (allt að 32,5°C) frá blöndun bóluefnisins í hettuglasinu. Eftir þennan tíma verður að farga bóluefninu. Ekki skila því í kæli. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota Qdenga strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

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

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Takeda GmbH

Byk-Gulden-Str. 2

78467 Konstanz

Þýskaland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1699/001

EU/1/22/1699/002

EU/1/22/1699/003

EU/1/22/1699/004

EU/1/22/1699/005

EU/1/22/1699/006

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. desember 2022

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**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

IDT Biologika GmbH

Am Pharmapark

06861 Dessau-Rosslau

Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Takeda GmbH

Production site Singen

Robert-Bosch-Str. 8

78224 Singen

Þýskaland

**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 lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**

**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

**A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi + leysir í hettuglasi**

**Pakkningastærð 1 eða 10**

**1. HEITI LYFS**

Qdenga stungulyfsstofn og leysir, lausn

Fjórgilt bóluefni við beinbrunasótt (lifandi, veiklað)

**2. VIRK(T) EFNI**

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

Dengue-veiru af sermigerð 1 (lifandi, veiklaða): ≥ 3,3 log10 skellumyndandi einingar (plaque forming units, PFU)/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 2 (lifandi, veiklaða): ≥ 2,7 log10 PFU/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 3 (lifandi, veiklaða): ≥ 4,0 log10 PFU/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 4 (lifandi, veiklaða): ≥ 4,5 log10 PFU/skammtur

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni:

Stungulyfsstofn: α,α-trehalós tvíhýdrat, Póloxamer 407, mannasermisalbúmín, kalíum tvívetnisfosfat, tvínatríum vetnisfosfat, kalíumklórið, natríumklóríð

Leysir: natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas: stungulyfsstofn

1 hettuglas: leysir

1 skammtur (0,5 ml)

10 hettuglös: stungulyfsstofn

10 hettuglös: leysir

10 x 1 skammtur (0,5 ml)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð eftir blöndun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ 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 VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda GmbH

Byk-Gulden-Str. 2

78467 Konstanz

Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1699/001

EU/1/22/1699/002

**13. LOTUNÚMER**

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

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi + leysir í áfylltri sprautu**

**Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi + leysir í áfylltri sprautu með tveimur lausum nálum**

**Pakkningastærð 1 eða 5**

**1. HEITI LYFS**

Qdenga stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu

Fjórgilt bóluefni við beinbrunasótt (lifandi, veiklað)

**2. VIRK(T) EFNI**

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

Dengue-veiru af sermigerð 1 (lifandi, veiklaða): ≥ 3,3 log10 skellumyndandi einingar (plaque forming units, PFU)/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 2 (lifandi, veiklaða): ≥ 2,7 log10 PFU/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 3 (lifandi, veiklaða): ≥ 4,0 log10 PFU/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 4 (lifandi, veiklaða): ≥ 4,5 log10 PFU/skammtur

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni:

Stungulyfsstofn: α,α-trehalósa tvíhýdrat, Póloxamer 407, mannasermisalbúmín, kalíum tvívetnis-fosfat, tvínatríum vetnisfosfat, kalíumklórið, natríumklóríð

Leysir: natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu

1 hettuglas: stungulyfsstofn

1 áfyllt sprauta: leysir

1 skammtur (0,5 ml)

5 hettuglös: stungulyfsstofn

5 áfylltar sprautur: leysir

5 x 1 skammtur (0,5 ml)

1 hettuglas: stungulyfsstofn

1 áfyllt sprauta: leysir

2 nálar

1 skammtur (0,5 ml)

5 hettuglös: stungulyfsstofn

5 áfylltar sprautur: leysir

10 nálar

5 x 1 skammtur (0,5 ml)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð eftir blöndun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ 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 VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda GmbH

Byk-Gulden-Str. 2

78467 Konstanz

Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1699/003

EU/1/22/1699/004

EU/1/22/1699/005

EU/1/22/1699/006

**13. LOTUNÚMER**

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

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Stungulyfsstofn (1 skammtur) í hettuglasi**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Qdenga

Stungulyfsstofn

Fjórgilt bóluefni við beinbrunasótt

s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. **LOTUNÚMER**

Lot

5. **INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 skammtur

**6. ANNAÐ**

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Leysir í hettuglasi**

**Leysir í áfylltri sprautu**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Leysir fyrir Qdenga

NaCl (0,22%)

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,5 ml

**6. ANNAÐ**

**B. FYLGISEÐILL**

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**

**Qdenga stungulyfsstofn og leysir, lausn**

Fjórgilt bóluefni gegn beinbrunasótt (lifandi, veiklað)

BT_1000x858pxÞetta 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 fyrir bólusetningu þína eða barns þíns. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

* Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
* Leitið til læknis, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
* Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barnið. Ekki má gefa það öðrum.
* Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing 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 Qdenga og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Qdenga

3. Hvernig nota á Qdenga

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Qdenga

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Qdenga og við hverju það er notað**

Qdenga er bóluefni. Það er notað til að vernda þig eða barnið gegn beinbrunasótt. Beinbrunasótt er sjúkdómur af völdum dengue-veiru sermigerðum 1, 2, 3 og 4. Qdenga inniheldur veiklaða útgáfu af þessum fjórum sermigerðum veirunnar þannig að það getur ekki valdið beinbrunasótt.

Qdenga er gefið fullorðnum, ungmennum og börnum (frá 4 ára).

Qdenga á að nota í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

**Verkun bóluefnisins**

Qdenga örvar náttúrulegar varnir líkamans (ónæmiskerfið). Þetta hjálpar til við vörn gegn veirum sem valda beinbrunasótt ef líkaminn er útsettur fyrir þeim eftir bólusetningu.

**Hvað er beinbrunasótt**

Beinbrunasótt orsakast af veiru.

* Veiran breiðist út með mýflugum (*Aedes* moskítóflugum).
* Ef moskítófluga bítur einstakling með beinbrunasótt getur hún smitað næsta einstakling sem hún bítur.

Beinbrunasótt berst ekki beint á milli manna.

Einkenni beinbrunasóttar eru hiti, höfuðverkur, verkur á bak við augu, vöðva- og liðverkir, ógleði eða uppköst, bólgnir kirtlar og húðútbrot. Einkenni beinbrunasóttar vara yfirleitt í 2 til 7 daga. Þú getur verið með beinbrunasóttarsmit án þess að vera með einkenni.

Stundum getur beinbrunasótt verið nógu alvarleg til að þú eða barnið þurfið að fara á sjúkrahús og í mjög sjaldgæfum tilfellum getur hún leitt til dauða. Alvarleg beinbrunasótt getur valdið háum hita og einhverju af eftirfarandi: verulegum kviðverkjum (magaverkjum), viðvarandi uppköstum, hraðri öndun, verulegum blæðingum, magablæðingum, blæðingum í tannholdi, þreytutilfinningu, eirðarleysi, meðvitundarleysi, krömpum (flogum) og líffærabilun.

**2. Áður en byrjað er að nota Qdenga**

Til að vera viss um að Qdenga henti þér eða barninu er mikilvægt að segja lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig eða barnið. Ef það er eitthvað sem þú skilur ekki skaltu spyrja lækninn, lyfjafræðinginn eða hjúkrunarfræðinginn.

**Ekki má nota Qdenga**

* ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
* ef um er að ræða ofnæmisviðbrögð eftir að hafa áður fengið Qdenga. Einkenni ofnæmisviðbragða geta verið kláðaútbrot, mæði og þroti í andliti eða tungu
* ef ónæmiskerfið er veikt (náttúrulegt varnarkerfi líkamans). Þetta getur verið vegna erfðagalla eða HIV-sýkingar.
* ef lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið eru notuð (t.d. stórir skammtar af barksterum eða krabbameinslyf). Læknirinn notar Qdenga ekki fyrr en 4 vikum eftir að þú hættir meðferð með þeim lyfjum.
* ef þú ert barnshafandi eða með barn á brjósti.

**Ekki skal nota Qdenga ef eitthvað af ofangreindu á við.**

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Áður en þú færð Qdenga skaltu segja lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi ef þú eða barnið:

* eruð með sýkingu með hita. Fresta gæti þurft bólusetningu þangað til bata er náð.
* hafið átt við heilsufarsvandamál að stríða við gjöf bóluefnis. Læknirinn íhugar vandlega áhættu og ávinning af bólusetningu.
* hafið fallið í yfirlið við inndælingu. Sundl, yfirlið og stundum fall, geta átt sér stað (aðallega hjá ungu fólki) eftir eða jafnvel fyrir inndælingu með nál.

**Mikilvægar upplýsingar um vörn**

Eins og við á um öll bóluefni er ekki víst að Qdenga veiti öllum sem fá það vörn og vörnin getur minnkað með tímanum. Þú getur samt sem áður fengið beinbrunasótt eftir moskítóbit, þ.m.t. alvarlega beinbrunasótt. Þú verður að halda áfram að vernda þig og barnið gegn moskítóbitum, jafnvel eftir bólusetningu með Qdenga.

Eftir bólusetningu ættir þú að leita læknis ef þú telur að þú eða barnið séuð með beinbrunasótt og eitthvað af eftirfarandi einkennum koma fram: hár hiti, miklir magaverkir, viðvarandi uppköst, hröð öndun, blæðing úr tannholdi, þreyta, eirðarleysi eða blóðug uppköst.

**Aðrar varúðarráðstafanir**

Þú ættir að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir moskítóbit. Þetta felur í sér notkun skordýrafælu, hlífðarfatnaðar og flugnanets.

**Yngri börn**

Börn yngri en 4 ára mega ekki að fá Qdenga.

**Notkun annarra lyfja samhliða Qdenga**

Qdenga má gefa með bóluefni gegn lifrarbólgu A, mýgulusótt eða mannapapillomaveiru á annan stungustað (annan líkamshluta, venjulega í hinn handlegginn) í sömu heimsókn.

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

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita, einkum ef þú eða barnið notið eftirfarandi lyf:

* Lyf sem hafa áhrif á náttúrulegt varnarkerfi líkamans (ónæmiskerfi) t.d. stóra skammta af barksterum eða krabbameinslyfjum. Í þeim tilfellum notar læknirinn ekki Qdenga fyrr en 4 vikum eftir að þú hættir meðferð. Þetta er af því að annars er ekki víst að Qdenga verki sem skyldi.
* Lyf sem kallast immúnóglóbúlín eða lyf úr blóðafurðum sem innihalda immúnóglóbúlín eins og blóð eða plasma. Í þeim tilfellum notar læknirinn ekki Qdenga fyrr en 6 vikum, eða helst ekki fyrr en 3 mánuðum eftir að þú hættir meðferð. Þetta er af því að annars er ekki víst að Qdenga verki sem skyldi.

**Meðganga og brjóstagjöf**

Ekki nota Qdenga ef þú eða dóttir þín eruð barnshafandi eða með barn á brjósti. Ef þú eða dóttir þín:

* getið orðið þungaðar verður að gera nauðsynlegar ráðstafanir til að forðast þungun í einn mánuð eftir bólusetningu með Qdenga.
* ef þú heldur að þú eða dóttir þín gætuð verið barnshafandi eða áform eru um að verða barnshafandi skaltu spyrja lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing ráða fyrir notkun á Qdenga.

**Akstur og notkun véla**

Qdenga hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla fyrstu dagana eftir bólusetningu.

**Qdenga inniheldur natríum og kalíum**

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

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum 0,5 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

**3. Hvernig nota á Qdenga**

Qdenga er gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi sem inndæling undir húð í upphandlegg. Ekki má gefa það í æð.

Þú eða barnið fáið 2 inndælingar.

Seinni inndælingin er gefin 3 mánuðum eftir fyrstu inndælingu.

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá einstaklingum eldri en 60 ára. Leitaðu ráða hjá lækni um hvort þú hafir ávinning af notkun Qdenga.

Qdenga á að nota í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

**Fyrir lækna og heilbrigðisstarfsmenn – leiðbeiningar fyrir undirbúning bóluefnisins er að finna í lok fylgiseðilsins.**

**Ef þú eða barnið missið af Qdenga inndælingu**

* Ef þú eða barnið missið af fyrirhugaðri inndælingu ákveður læknirinn hvenær eigi að gefa inndælinguna. Það er mikilvægt að þú og barnið farið eftir leiðbeiningum frá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi varðandi seinni inndælinguna.
* Ef þú gleymir henni eða getur ekki komið í fyrirhugaðan tíma skaltu spyrja lækninn, lyfjafræðinginn eða hjúkrunarfræðinginn ráða.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun bóluefnisins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

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

**Alvarlegt ofnæmisviðbragð (bráðaofnæmisviðbragð)**

**Hafið tafarlaust samband við lækni** ef einhver þessara einkenna koma fram eftir að staðurinn þar sem þú eða barnið þitt fékk inndælingu er yfirgefinn:

* öndunarerfiðleikar
* blámi á tungu eða vörum
* útbrot
* þroti í andliti eða á hálsi
* lágur blóðþrýstingur sem veldur sundli eða yfirliði
* skyndileg og alvarleg sjúkleika- eða vanlíðunartilfinning ásamt blóðþrýstingsfalli sem veldur sundli og meðvitundarmissi, ör hjartsláttur sem tengist öndunarerfiðleikum.

Þessi merki eða einkenni (bráðaofnæmisviðbrögð) koma yfirleitt fram skömmu eftir inndælinguna þegar þú eða barnið þitt eruð enn á sjúkrastofnuninni eða læknastofunni. Örsjaldan geta þau líka komið fram eftir gjöf hvaða bóluefnis sem er.

Eftirfarandi aukaverkanir komu fyrir í rannsóknum á börnum, ungmennum og fullorðnum.

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

* verkur á stungustað
* höfuðverkur
* vöðvaverkir
* roði á stungustað
* almenn vanlíðan
* lasleiki
* sýkingar í nefi eða hálsi
* hiti

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

* bólga á stungustað
* verkur eða bólga í nefi eða hálsi
* mar á stungustað
* kláði á stungustað
* bólga í hálsi og hálskirtlum
* liðverkir
* flensulík veikindi

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

* niðurgangur
* ógleði
* kviðverkir
* uppköst
* blæðing á stungustað
* vægur svimi
* kláði í húð
* húðútbrot, flekkótt húð eða kláði í húð
* ofsakláði
* þreyta
* breyttur húðlitur á stungustað
* bólga í öndunarvegi
* nefrennsli

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

* litlir rauðir eða fjólubláir blettir undir húð (depilblæðingar)

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

* skyndilegur þroti undir húð á svæðum eins og andliti, hálsi, handleggjum og fótleggjum
* fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

* skyndilegt, alvarlegt ofnæmisviðbragð (bráðaofnæmisviðbragð), ásamt öndunarerfiðleikum, þrota, vægum svima, hröðum hjartslætti, svitnun og meðvitundarmissi.

**Aðrar aukaverkanir hjá börnum 4 til 5 ára:**

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

* minnkuð matarlyst
* syfja
* pirringur

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Qdenga**

Geymið Qdenga 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 ‑ 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið bóluefnið í ytri umbúðum.

Eftir blöndun við leysinn sem fylgir með skal nota Qdenga tafarlaust. Ef Qdenga er ekki notað án tafar skal gefa það innan 2 klukkustunda.

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**

**Qdenga inniheldur**

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

Dengue-veiru af sermigerð 1 (lifandi, veiklaða)\*: ≥ 3,3 log10 PFU\*\*/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 2 (lifandi, veiklaða)#: ≥ 2,7 log10 PFU\*\*/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 3 (lifandi, veiklaða)\*: ≥ 4,0 log10 PFU\*\*/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 4 (lifandi, veiklaða)\*: ≥ 4,5 log10 PFU\*\*/skammtur

\*Framleitt í Vero frumum með raðbrigða DNA tækni. Gen sermigerðarsérhæfðra yfirborðspróteina erfðabreytt í dengue-veiru gerð 2. Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

#Framleitt í Vero frumum með raðbrigða DNA tækni.

\*\*PFU = skellumyndandi einingar

* Önnur innihaldsefni eru: α,α-Trehalós tvíhýdrat, Poloxamer 407, mannasermisalbúmín, kalíum tvívetnisfosfat, tvínatríum vetnisfosfat, kalíumklóríð, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf.

**Lýsing á útliti Qdenga og pakkningastærðir**

Qdenga er stungulyfsstofn og leysir, lausn. Qdenga er fáanlegt sem stungulyfsstofn í stakskammta hettuglasi og leysir í stakskammta hettuglasi.

Blanda verður stungulyfsstofninum og leysinum saman fyrir notkun.

Qdenga stungulyfsstofn og leysir, lausn er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 eða 10 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Stungulyfsstofninn er hvít eða beinhvít samþjöppuð kaka.

Leysirinn (0,22% natríumklóríð lausn) er tær litlaus vökvi.

Eftir blöndun er Qdenga tær, litlaus, ljósgul lausn, laus við utanaðkomandi agnir.

**Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

**Markaðsleyfishafi**

Takeda GmbH

Byk-Gulden-Str. 2

78467 Konstanz

Þýskaland

**Framleiðandi**

Takeda GmbH

Production site Singen

Robert-Bosch-Str. 8

78224 Singen

Þýskaland

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Takeda Belgium NV  Tél/Tel: +32 2 464 06 11  medinfoEMEA@takeda.com | **Lietuva**  Takeda, UAB  Tel: +370 521 09 070  medinfoEMEA@takeda.com |
| **България**  Такеда България  Тел: +359 2 958 27 36  medinfoEMEA@takeda.com | **Luxembourg/Luxemburg**  Takeda Belgium NV  Tél/Tel: +32 2 464 06 11  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Česká republika**  Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  Tel: +420 234 722 722  medinfoEMEA@takeda.com | **Magyarország**  Takeda Pharma Kft.  Tel: +36 1 270 7030  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Danmark**  Takeda Pharma A/S  Tlf.: +45 46 77 10 10  medinfoEMEA@takeda.com | **Malta**  Takeda HELLAS S.A.  Tel: +30 210 6387800  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Deutschland**  Takeda GmbH  Tel: +49 (0) 800 825 3325  medinfoEMEA@takeda.com | **Nederland**  Takeda Nederland B.V.  Tel: +31 20 203 5492  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Eesti**  Takeda Pharma AS  Tel: +372 6177 669  [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com) | **Norge**  Takeda AS  Tlf: 800 800 30  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ελλάδα**  Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 6387800  medinfoEMEA@takeda.com | **Österreich**  Takeda Pharma Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0) 800-20 80 50  medinfoEMEA@takeda.com |
| **España**  Takeda Farmacéutica España, S.A.  Tel: +34 917 90 42 22  medinfoEMEA@takeda.com | **Polska**  Takeda Pharma sp. z o.o.  Tel: +48 22 306 24 47  medinfoEMEA@takeda.com |
| **France**  Takeda France SAS  Tél: +33 1 40 67 33 00  medinfoEMEA@takeda.com | **Portugal**  Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  Tel: +351 21 120 1457  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Hrvatska**  Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 377 88 96  medinfoEMEA@takeda.com  **Ireland**  Takeda Products Ireland Ltd.  Tel: 1800 937 970  medinfoEMEA@takeda.com | **România**  Takeda Pharmaceuticals SRL  Tel: +40 21 335 03 91  medinfoEMEA@takeda.com  **Slovenija**  Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 (0) 59 082 480  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000  medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenská republika**  Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 (2) 20 602 600  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Italia**  Takeda Italia S.p.A.  Tel: +39 06 502601  medinfoEMEA@takeda.com | **Suomi/Finland**  Takeda Oy  Puh/Tel: 0800 774 051  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Κύπρος**  Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 6387800  medinfoEMEA@takeda.com | **Sverige**  Takeda Pharma AB  Tel: 020 795 079  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Latvija**  Takeda Latvia SIA  Tel: +371 67840082  medinfoEMEA@takeda.com | **United Kingdom (Northern Ireland)**  Takeda UK Ltd.  Tel: +44 (0) 3333 000 181  medinfoEMEA@takeda.com |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

* Eins og við á um önnur bóluefni til inndælingar, skal viðeigandi læknishjálp og eftirlit ávallt vera til staðar ef mjög sjaldgæft bráðaofnæmiskast kemur fram eftir að Qdenga er gefið.
* Qdenga má ekki blanda saman við önnur lyf eða bóluefni í sömu sprautu.
* Qdenga má ekki gefa með inndælingu í æð.
* Bólusetning skal fara fram með inndælingu undir húð helst í axlarvöðva í upphandlegg. Qdenga má ekki gefa með inndælingu í vöðva.
* Yfirlið getur átt sér stað á eftir, eða jafnvel á undan bólusetningu sem sálræn viðbrögð við inndælingu með nál. Gera skal ráðstafanir til að koma í veg fyrir meiðsli vegna falls og til að bregðast við yfirliði.

Leiðbeiningar fyrir blöndun bóluefnisins með leysinum í hettuglasinu:

Qdenga bóluefnið er samsett úr tveimur þáttum, hettuglasi sem inniheldur frostþurrkað bóluefni og hettuglasi sem inniheldur leysi. Blanda verður frostþurrkaða bóluefnið með leysinum áður en það er gefið.

Notið aðeins sæfðar sprautur fyrir blöndun og inndælingu Qdenga. Qdenga má ekki blanda saman við önnur bóluefni í sömu sprautu.

Til að blanda Qdenga skal aðeins nota leysinn (0,22% natríumklóríðlausn) sem fylgir bóluefninu þar sem hann er laus við rotvarnarefni og önnur veirueyðandi efni. Forðast skal snertingu við rotvarnarefni, sótthreinsiefni, yfirborðsvirk efni og önnur veirueyðandi efni þar sem þau geta gert bóluefnið óvirkt.

Takið hettuglösin með bóluefninu og leysinum úr kæli og látið standa í stofuhita í u.þ.b. 15 mínútur.

|  |  |
| --- | --- |
| **Hettuglas með leysi** | * Fjarlægið lokin af báðum hettuglösunum og hreinsið yfirborð tappanna ofan á hettuglösunum með sprittþurrku. * Festið sæfða sprautunál á 1 ml sprautu og stingið nálinni í hettuglasið með leysinum. Ráðlögð nál er 23G. * Ýtið stimplinum hægt alveg niður. * Snúið hettuglasinu á hvolf, dragið upp allt innihald hettuglassins og haldið áfram að toga stimpilinn út að 0,75 ml. Það ætti að sjást loftbóla inni í sprautunni. * Snúið sprautunni á hvolf til að fá loftbóluna að stimplinum. |
| **Hettuglas með frostþurrkuðu bóluefni** | * Stingið nálinni á sprautunni í hettuglasið með frostþurrkaða bóluefninu. * Beinið bununni með leysinum að hlið hettuglassins og þrýstið um leið hægt á stimpilinn til að draga úr líkum á loftbólumyndun. |
| **Blandað bóluefni** | * Sleppið fingrinum af stimplinum og haldið búnaðinum á flötu yfirborði, hvirflið hettuglasinu í báðar áttir með sprautubúnaðinn áfastan. * HRISTIÐ EKKI. Froða og loftbólur geta myndast í blandaða lyfinu. * Látið sprautubúnaðinn standa þangað til lausnin er orðin tær. Þetta tekur um 30-60 sekúndur. |

Eftir blöndun á lausnin að vera tær, litlaus eða ljósgul og laus við utanaðkomandi agnir. Fargið bóluefninu ef agnir eru til staðar og/eða ef það virðist upplitað.

|  |  |
| --- | --- |
| **Blandað bóluefni** | * Dragið alla blönduðu Qdenga lausnina upp í sömu sprautuna þangað til loftbóla myndast í sprautunni. * Fjarlægið sprautubúnaðinn úr hettuglasinu. * Haldið á sprautunni með sprautuoddinn upp á við, sláið létt á hlið sprautunnar til að loftbólan færist efst upp, fargið áföstu nálinni og setjið á nýja sæfða nál, þrýstið loftbólunni út þangað til lítill dropi af vökva myndast efst á nálinni. Ráðlögð nál er 25G, 16 mm. * Qdenga er tilbúið til inndælingar undir húð. |

Gefa skal Qdenga tafarlaust eftir blöndun. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 2 klukkustundir við stofuhita (allt að 32,5°C) frá blöndun bóluefnisins í hettuglasinu. Eftir þennan tíma verður að farga bóluefninu. Ekki skila því í kæli. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota Qdenga strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

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

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**

**Qdenga stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu**

Fjórgilt bóluefni gegn beinbrunasótt (lifandi, veiklað)

BT_1000x858pxÞetta 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 fyrir bólusetningu þína eða barns þíns. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

* Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
* Leitið til læknis, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
* Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barnið. Ekki má gefa það öðrum.
* Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing 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 Qdenga og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Qdenga

3. Hvernig nota á Qdenga

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Qdenga

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Qdenga og við hverju það er notað**

Qdenga er bóluefni. Það er notað til að vernda þig eða barnið gegn beinbrunasótt. Beinbrunasótt er sjúkdómur af völdum dengue-veiru sermigerðum 1, 2, 3 og 4. Qdenga inniheldur veiklaða útgáfu af þessum fjórum sermigerðum veirunnar þannig að það getur ekki valdið beinbrunasótt.

Qdenga er gefið fullorðnum, ungmennum og börnum (frá 4 ára).

Qdenga á að nota í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

**Verkun bóluefnisins**

Qdenga örvar náttúrulegar varnir líkamans (ónæmiskerfið). Þetta hjálpar til við vörn gegn veirum sem valda beinbrunasótt ef líkaminn er útsettur fyrir þeim eftir bólusetningu.

**Hvað er beinbrunasótt**

Beinbrunasótt orsakast af veiru.

* Veiran breiðist út með mýflugum (*Aedes* moskítóflugum).
* Ef moskítófluga bítur einstakling með beinbrunasótt getur hún smitað næsta einstakling sem hún bítur.

Beinbrunasótt berst ekki beint á milli manna.

Einkenni beinbrunasóttar eru hiti, höfuðverkur, verkur á bak við augu, vöðva- og liðverkir, ógleði eða uppköst, bólgnir kirtlar og húðútbrot. Einkenni beinbrunasóttar vara yfirleitt í 2 til 7 daga. Þú getur verið með beinbrunasóttarsmit án þess að vera með einkenni.

Stundum getur beinbrunasótt verið nógu alvarleg til að þú eða barnið þurfið að fara á sjúkrahús og í mjög sjaldgæfum tilfellum getur hún leitt til dauða. Alvarleg beinbrunasótt getur valdið háum hita og einhverju af eftirfarandi: verulegum kviðverkjum (magaverkjum), viðvarandi uppköstum, hraðri öndun, verulegum blæðingum, magablæðingum, blæðingum í tannholdi, þreytutilfinningu, eirðarleysi, meðvitundarleysi, krömpum (flogum) og líffærabilun.

**2. Áður en byrjað er að nota Qdenga**

Til að vera viss um að Qdenga henti þér eða barninu er mikilvægt að segja lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig eða barnið. Ef það er eitthvað sem þú skilur ekki skaltu spyrja lækninn, lyfjafræðinginn eða hjúkrunarfræðinginn.

**Ekki má nota Qdenga**

* ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
* ef um er að ræða ofnæmisviðbrögð eftir að hafa áður fengið Qdenga. Einkenni ofnæmisviðbragða geta verið kláðaútbrot, mæði og þroti í andliti eða tungu.
* ef ónæmiskerfið er veikt (náttúrulegt varnarkerfi líkamans). Þetta getur verið vegna erfðagalla eða HIV-sýkingar.
* ef lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið eru notuð (t.d. stórir skammtar af barksterum eða krabbameinslyf). Læknirinn notar Qdenga ekki fyrr en 4 vikum eftir að þú hættir meðferð með þeim lyfjum.
* ef þú ert barnshafandi eða með barn á brjósti.

**Ekki skal nota Qdenga ef eitthvað af ofangreindu á við.**

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Áður en þú færð Qdenga skaltu segja lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi ef þú eða barnið:

* eruð með sýkingu með hita. Fresta gæti þurft bólusetningu þangað til bata er náð.
* hafið átt við heilsufarsvandamál að stríða við gjöf bóluefnis. Læknirinn íhugar vandlega áhættu og ávinning af bólusetningu.
* hafið fallið í yfirlið við inndælingu. Sundl, yfirlið og stundum fall, geta átt sér stað (aðallega hjá ungu fólki) eftir eða jafnvel fyrir inndælingu með nál.

**Mikilvægar upplýsingar um vörn**

Eins og við á um öll bóluefni er ekki víst að Qdenga veiti öllum sem fá það vörn og vörnin getur minnkað með tímanum. Þú getur samt sem áður fengið beinbrunasótt eftir moskítóbit, þ.m.t. alvarlega beinbrunasótt. Þú verður að halda áfram að vernda þig og barnið gegn moskítóbitum, jafnvel eftir bólusetningu með Qdenga.

Eftir bólusetningu ættir þú að leita læknis ef þú telur að þú eða barnið séuð með beinbrunasótt og eitthvað af eftirfarandi einkennum koma fram: hár hiti, miklir magaverkir, viðvarandi uppköst, hröð öndun, blæðing úr tannholdi, þreyta, eirðarleysi eða blóðug uppköst.

**Aðrar varúðarráðstafanir**

Þú ættir að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir moskítóbit. Þetta felur í sér notkun skordýrafælu, hlífðarfatnaðar og flugnanets.

**Yngri börn**

Börn yngri en 4 ára mega ekki að fá Qdenga.

**Notkun annarra lyfja samhliða Qdenga**

Qdenga má gefa með bóluefni gegn lifrarbólgu A, mýgulusótt eða mannapapillomaveiru á annan stungustað (annan líkamshluta, venjulega í hinn handlegginn) í sömu heimsókn.

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

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita, einkum ef þú eða barnið notið eftirfarandi lyf:

* Lyf sem hafa áhrif á náttúrulegt varnarkerfi líkamans (ónæmiskerfi) t.d. stóra skammta af barksterum eða krabbameinslyfjum. Í þeim tilfellum notar læknirinn ekki Qdenga fyrr en 4 vikum eftir að þú hættir meðferð. Þetta er af því að annars er ekki víst að Qdenga verki sem skyldi.
* Lyf sem kallast immúnóglóbúlín eða lyf úr blóðafurðum sem innihalda immúnóglóbúlín eins og blóð eða plasma. Í þeim tilfellum notar læknirinn ekki Qdenga fyrr en 6 vikum, eða helst ekki fyrr en 3 mánuðum eftir að þú hættir meðferð. Þetta er af því að annars er ekki víst að Qdenga verki sem skyldi.

**Meðganga og brjóstagjöf**

Ekki nota Qdenga ef þú eða dóttir þín eruð barnshafandi eða með barn á brjósti. Ef þú eða dóttir þín:

* getið orðið þungaðar verður að gera nauðsynlegar ráðstafanir til að forðast þungun í einn mánuð eftir bólusetningu með Qdenga.
* ef þú heldur að þú eða dóttir þín gætuð verið barnshafandi eða áform eru um að verða barnshafandi skaltu spyrja lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing ráða fyrir notkun á Qdenga.

**Akstur og notkun véla**

Qdenga hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla fyrstu dagana eftir bólusetningu.

**Qdenga inniheldur natríum og kalíum**

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

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum 0,5 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

**3. Hvernig nota á Qdenga**

Qdenga er gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi sem inndæling undir húð í upphandlegg. Ekki má gefa það í æð.

Þú eða barnið fáið 2 inndælingar.

Seinni inndælingin er gefin 3 mánuðum eftir fyrstu inndælingu.

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá einstaklingum eldri en 60 ára. Leitaðu ráða hjá lækni um hvort þú hafir ávinning af notkun Qdenga.

Qdenga á að nota í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

**Fyrir lækna og heilbrigðisstarfsmenn – leiðbeiningar fyrir undirbúning bóluefnisins er að finna í lok fylgiseðilsins.**

**Ef þú eða barnið missið af Qdenga inndælingu**

* Ef þú eða barnið missið af fyrirhugaðri inndælingu ákveður læknirinn hvenær eigi að gefa inndælinguna. Það er mikilvægt að þú og barnið farið eftir leiðbeiningum frá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi varðandi seinni inndælinguna.
* Ef þú gleymir henni eða getur ekki komið í fyrirhugaðan tíma skaltu spyrja lækninn, lyfjafræðinginn eða hjúkrunarfræðinginn ráða.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun bóluefnisins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

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

**Alvarlegt ofnæmisviðbragð (bráðaofnæmisviðbragð)**

**Hafið tafarlaust samband við lækni** ef einhver þessara einkenna koma fram eftir að staðurinn þar sem þú eða barnið þitt fékk inndælingu er yfirgefinn:

* öndunarerfiðleikar
* blámi á tungu eða vörum
* útbrot
* þroti í andliti eða á hálsi
* lágur blóðþrýstingur sem veldur sundli eða yfirliði
* skyndileg og alvarleg sjúkleika- eða vanlíðunartilfinning ásamt blóðþrýstingsfalli sem veldur sundli og meðvitundarmissi, ör hjartsláttur sem tengist öndunarerfiðleikum.

Þessi merki eða einkenni (bráðaofnæmisviðbrögð) koma yfirleitt fram skömmu eftir inndælinguna þegar þú eða barnið þitt eruð enn á sjúkrastofnuninni eða læknastofunni. Örsjaldan geta þau líka komið fram eftir gjöf hvaða bóluefnis sem er.

Eftirfarandi aukaverkanir komu fyrir í rannsóknum á börnum, ungmennum og fullorðnum.

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

* verkur á stungustað
* höfuðverkur
* vöðvaverkir
* roði á stungustað
* almenn vanlíðan
* lasleiki
* sýkingar í nefi eða hálsi
* hiti

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

* bólga á stungustað
* verkur eða bólga í nefi eða hálsi
* mar á stungustað
* kláði á stungustað
* bólga í hálsi og hálskirtlum
* liðverkir
* flensulík veikindi

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

* niðurgangur
* ógleði
* kviðverkir
* uppköst
* blæðing á stungustað
* vægur svimi
* kláði í húð
* húðútbrot, flekkótt húð eða kláði í húð
* ofsakláði
* þreyta
* breyttur húðlitur á stungustað
* bólga í öndunarvegi
* nefrennsli

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

* litlir rauðir eða fjólubláir blettir undir húð (depilblæðingar)

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

* skyndilegur þroti undir húð á svæðum eins og andliti, hálsi, handleggjum og fótleggjum
* fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

* skyndilegt, alvarlegt ofnæmisviðbragð (bráðaofnæmisviðbragð), ásamt öndunarerfiðleikum, þrota, vægum svima, hröðum hjartslætti, svitnun og meðvitundarmissi.

**Aðrar aukaverkanir hjá börnum 4 til 5 ára:**

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

* minnkuð matarlyst
* syfja
* pirringur

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Qdenga**

Geymið Qdenga 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 ‑ 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið bóluefnið í ytri umbúðum.

Eftir blöndun við leysinn sem fylgir með skal nota Qdenga tafarlaust. Ef Qdenga er ekki notað án tafar skal gefa það innan 2 klukkustunda.

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**

**Qdenga inniheldur**

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

Dengue-veiru af sermigerð 1 (lifandi, veiklaða)\*: ≥ 3,3 log10 PFU\*\*/skammtur\*\*

Dengue-veiru af sermigerð 2 (lifandi, veiklaða)#: ≥ 2,7 log10 PFU\*\*/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 3 (lifandi, veiklaða)\*: ≥ 4,0 log10 PFU\*\*/skammtur

Dengue-veiru af sermigerð 4 (lifandi, veiklaða)\*: ≥ 4,5 log10 PFU\*\*/skammtur

\*Framleitt í Vero frumum með raðbrigða DNA tækni. Gen sermigerðarsérhæfðra yfirborðspróteina erfðabreytt í dengue-veiru gerð 2. Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

#Framleitt í Vero frumum með raðbrigða DNA tækni.

\*\*PFU = skellumyndandi einingar

* Önnur innihaldsefni eru: α,α-Trehalós tvíhýdrat, Poloxamer 407, mannasermisalbúmín, kalíum tvívetnisfosfat, tvínatríum vetnisfosfat, kalíumklóríð, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf.

**Lýsing á útliti Qdenga og pakkningastærðir**

Qdenga er stungulyfsstofn og leysir, lausn. Qdenga er fáanlegt sem stungulyfsstofn í stakskammta hettuglasi og leysir í áfylltri sprautu með 2 nálum eða án nála.

Blanda verður stungulyfsstofninum og leysinum saman fyrir notkun.

Qdenga stungulyfsstofn og leysir, lausn í áfylltri sprautu er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 eða 5 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Stungulyfsstofninn er hvít eða beinhvít samþjöppuð kaka.

Leysirinn (0,22% natríumklóríð lausn) er tær litlaus vökvi.

Eftir blöndun er Qdenga tær, litlaus, ljósgul lausn, laus við utanaðkomandi agnir.

**Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

**Markaðsleyfishafi**

Takeda GmbH

Byk-Gulden-Str. 2

78467 Konstanz

Þýskaland

**Framleiðandi**

Takeda GmbH

Production site Singen

Robert-Bosch-Str. 8

78224 Singen

Þýskaland

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Takeda Belgium NV  Tel/Tél: +32 2 464 06 11  medinfoEMEA@takeda.com | **Lietuva**  Takeda, UAB  Tel: +370 521 09 070  medinfoEMEA@takeda.com |
| **България**  Такеда България  Тел: +359 2 958 27 36  medinfoEMEA@takeda.com | **Luxembourg/Luxemburg**  Takeda Belgium NV  Tel/Tél: +32 2 464 06 11  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Česká republika**  Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  Tel: +420 234 722 722 medinfoEMEA@takeda.com | **Magyarország**  Takeda Pharma Kft.  Tel: +36 1 270 7030  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Danmark**  Takeda Pharma A/S  Tlf.: +45 46 77 10 10  medinfoEMEA@takeda.com | **Malta**  Takeda HELLAS S.A.  Tel: +30 210 6387800  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Deutschland**  Takeda GmbH  Tel: +49 (0) 800 825 3325  medinfoEMEA@takeda.com | **Nederland**  Takeda Nederland B.V.  Tel: +31 20 203 5492  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Eesti**  Takeda Pharma AS  Tel: +372 6177 669  [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com) | **Norge**  Takeda AS  Tlf: 800 800 30  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ελλάδα**  Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 6387800  medinfoEMEA@takeda.com | **Österreich**  Takeda Pharma Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0) 800-20 80 50  medinfoEMEA@takeda.com |
| **España**  Takeda Farmacéutica España, S.A.  Tel: +34 917 90 42 22  medinfoEMEA@takeda.com | **Polska**  Takeda Pharma sp. Z o.o.  Tel: +48 22 306 24 47  medinfoEMEA@takeda.com |
| **France**  Takeda France SAS  Tél: +33 1 40 67 33 00  medinfoEMEA@takeda.com | **Portugal**  Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  Tel: +351 21 120 1457  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Hrvatska**  Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 377 88 96  medinfoEMEA@takeda.com  **Ireland**  Takeda Products Ireland Ltd.  Tel: 1800 937 970  medinfoEMEA@takeda.com | **România**  Takeda Pharmaceuticals SRL  Tel: +40 21 335 03 91  medinfoEMEA@takeda.com  **Slovenija**  Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 (0) 59 082 480  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000  medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenská republika**  Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 (2) 20 602 600  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Italia**  Takeda Italia S.p.A.  Tel: +39 06 502601  medinfoEMEA@takeda.com | **Suomi/Finland**  Takeda Oy  Puh/Tel: 0800 774 051  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Κύπρος**  Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  Τηλ: +30 2106387800  medinfoEMEA@takeda.com | **Sverige**  Takeda Pharma AB  Tel: 020 795 079  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Latvija**  Takeda Latvia SIA  Tel: +371 67840082  medinfoEMEA@takeda.com | **United Kingdom (Northern Ireland)**  Takeda UK Ltd.  Tel: +44 (0) 3333 000 181  medinfoEMEA@takeda.com |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

* Eins og við á um önnur bóluefni til inndælingar, skal viðeigandi læknishjálp og eftirlit ávallt vera til staðar ef mjög sjaldgæft bráðaofnæmiskast kemur fram eftir að Qdenga er gefið.
* Qdenga má ekki blanda saman við önnur lyf eða bóluefni í sömu sprautu.
* Qdenga má ekki gefa með inndælingu í æð.
* Bólusetning skal fara fram með inndælingu undir húð helst í axlarvöðva í upphandlegg. Qdenga má ekki gefa með inndælingu í vöðva.
* Yfirlið getur átt sér stað á eftir, eða jafnvel á undan bólusetningu sem sálræn viðbrögð við inndælingu með nál. Gera skal ráðstafanir til að koma í veg fyrir meiðsli vegna falls og til að bregðast við yfirliði.

Leiðbeiningar fyrir blöndun bóluefnisins með leysinum í áfylltu sprautunni:

Qdenga bóluefnið er samsett úr tveimur þáttum, hettuglasi sem inniheldur frostþurrkað bóluefni og leysi í áfylltri sprautu. Blanda verður frostþurrkaða bóluefnið með leysinum áður en það er gefið.

Qdenga má ekki blanda saman við önnur bóluefni í sömu sprautu.

Til að blanda Qdenga skal aðeins nota leysinn (0,22% natríumklóríðlausn) í áfylltu sprautunni sem fylgir bóluefninu þar sem hann er laus við rotvarnarefni og önnur veirueyðandi efni. Forðast skal snertingu við rotvarnarefni, sótthreinsiefni, yfirborðsvirk efni og önnur veirueyðandi efni þar sem þau geta gert bóluefnið óvirkt.

Takið hettuglasið með bóluefninu og áfylltu sprautuna með leysinum úr kæli og látið standa í stofuhita í u.þ.b. 15 mínútur.

|  |  |
| --- | --- |
| **Hettuglas með frostþurrkuðu bóluefni** | * Fjarlægið lokið af hettuglasinu með bóluefninu og hreinsið yfirborð tappans ofan á hettuglasinu með sprittþurrku. * Festið sæfða nál við áfylltu sprautuna og stingið nálinni í hettuglasið með bóluefninu. Ráðlögð nál er 23G. * Beinið bununni með leysinum að hlið hettuglassins og þrýstið um leið hægt á stimpilinn til að draga úr líkum á loftbólumyndun. |
| **Blandað bóluefni** | * Sleppið fingrinum af stimplinum og haldið búnaðinum á flötu yfirborði, hvirflið hettuglasinu í báðar áttir með sprautubúnaðinn áfastan. * HRISTIÐ EKKI. Froða og loftbólur geta myndast í blandaða lyfinu. * Látið sprautubúnaðinn með hettuglasinu standa þangað til lausnin er orðin tær. Þetta tekur um 30-60 sekúndur. |

Eftir blöndun á lausnin að vera tær, litlaus eða ljósgul og laus við utanaðkomandi agnir. Fargið bóluefninu ef agnir eru til staðar og/eða ef það virðist upplitað.

|  |  |
| --- | --- |
| **Blandað bóluefni** | * Dragið alla blönduðu Qdenga lausnina upp í sömu sprautuna þangað til loftbóla myndast í sprautunni. * Fjarlægið sprautubúnaðinn úr hettuglasinu. * Haldið á sprautunni með sprautuoddinn upp á við, sláið létt á hlið sprautunnar til að loftbólan færist efst upp, fargið áföstu nálinni og setjið á nýja sæfða nál, þrýstið loftbólunni út þangað til lítil dropi af vökva myndast efst á nálinni. Ráðlögð nál er 25G, 16 mm. * Qdenga er tilbúið til inndælingar undir húð. |

Gefa skal Qdenga tafarlaust eftir blöndun. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 2 klukkustundir við stofuhita (allt að 32,5°C) frá blöndun bóluefnisins í hettuglasinu. Eftir þennan tíma verður að farga bóluefninu. Ekki skila því í kæli. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota Qdenga strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

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

**VIÐAUKI IV**

**VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA**

**Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir fjórgilt bóluefni gegn beinbrunasótt (lifandi, veiklað) [dengue veira, sermigerð 2, tjáir dengue veiru, sermigerð 1, yfirborðsprótein, lifandi, veikluð / dengue veira, sermigerð 2, tjáir dengue veiru, sermigerð 3, yfirborðsprótein, lifandi, veikluð / dengue veira, sermigerð 2, tjáir dengue veiru, sermigerð 4, yfirborðsprótein, lifandi, veikluð / dengue veira, sermigerð 2, lifandi, veikluð.] eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um blóðflagnafæð og depilblæðingar úr klínískum rannsóknum, birtum gögnum og aukaverkanatilkynningum þar á meðal í sumum tilvikum með náin tímatengsl og í ljósi sennilegs verkunarháttar telur PRAC að orsakasamband milli fjórgilds bóluefnis gegn beinbrunasótt (lifandi, veiklað) [dengue veira, sermigerð 2, tjáir dengue veiru, sermigerð 1, yfirborðsprótein, lifandi, veikluð / dengue veira, sermigerð 2, tjáir dengue veiru, sermigerð 3, yfirborðsprótein, lifandi, veikluð / dengue veira, sermigerð 2, tjáir dengue veiru, sermigerð 4, yfirborðsprótein, lifandi, veikluð / dengue veira, sermigerð 2, lifandi, veikluð.] og blóðflagnafæðar og depilblæðinga sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að uppfæra eigi lyfjaupplýsingarnar í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

**Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir fjórgilt bóluefni gegn beinbrunasótt (lifandi, veiklað) [dengue veira, sermigerð 2, tjáir dengue veiru, sermigerð 1, yfirborðsprótein, lifandi, veikluð / dengue veira, sermigerð 2, tjáir dengue veiru, sermigerð 3, yfirborðsprótein, lifandi, veikluð / dengue veira, sermigerð 2, tjáir dengue veiru, sermigerð 4, yfirborðsprótein, lifandi, veikluð / dengue veira, sermigerð 2, lifandi, veikluð.] telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda [dengue veiru, sermigerð 2, tjáir dengue veiru, sermigerð 1, yfirborðsprótein, lifandi, veikluð / dengue veiru, sermigerð 2, tjáir dengue veiru, sermigerð 3, yfirborðsprótein, lifandi, veikluð / dengue veiru, sermigerð 2, tjáir dengue veiru, sermigerð 4, yfirborðsprótein, lifandi, veikluð / dengue veiru, sermigerð 2, lifandi, veikluð.] sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.