

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Qdenga prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Qdenga prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Četverovalentno cjepivo protiv denge (živo, atenuirano)

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,5 ml) sadrži:

Virus denge serotipa 1 (živi, atenuirani)\*:  $\geq 3,3 \log_{10}$  PFU\*\* po dozi

Virus denge serotipa 2 (živi, atenuirani)#:  $\geq 2,7 \log_{10}$  PFU\*\* po dozi

Virus denge serotipa 3 (živi, atenuirani)\*:  $\geq 4,0 \log_{10}$  PFU\*\* po dozi

Virus denge serotipa 4 (živi, atenuirani)\*:  $\geq 4,5 \log_{10}$  PFU\*\* po dozi

\*Proizvedeno u Vero stanicama tehnologijom rekombinantne DNA. Geni površinskih proteina specifičnih za serotip ubačeni u okosnicu virusa denge tipa 2. Ovo cjepivo sadrži genetički modificirane organizme (engl. *genetically modified organisms*, GMO).

#Proizvedeno u Vero stanicama tehnologijom rekombinantne DNA

\*\*PFU = jedinice koje formiraju plak (engl. *plaque-forming units*)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prije rekonstitucije cjepivo je bijeli do bjeličasti liofilizirani prašak (kompaktni kolačić).

Otapalo je bistra, bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo Qdenga indicirano je za prevenciju denga bolesti u osoba u dobi od 4 godine i starijih.

Cjepivo Qdenga treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

*Osobe u dobi od 4 godine i starije*

Cjepivo Qdenga treba davati kao dozu od 0,5 ml u rasporedu od dvije doze (0. i 3. mjeseca).

Potreba za docjepljivanjem (engl. *booster*) nije utvrđena.

## *Druga pedijatrijska populacija (djeca u dobi od < 4 godine)*

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Qdenga u djece mlađe od 4 godine nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 4.8 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### *Starije osobe*

U starijih osoba u dobi od  $\geq 60$  godina nije potrebna prilagodba doze. Vidjeti dio 4.4.

### Način primjene

Nakon potpune rekonstitucije liofiliziranog cjepiva otapalom, cjepivo Qdenga treba primijeniti supkutanom (s.c.) injekcijom, najbolje u deltoidni mišić nadlaktice.

Qdenga se ne smije injicirati intravaskularno, intradermalno ili intramuskularno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili parenteralnim lijekovima.

Za upute o rekonstituciji cjepiva Qdenga prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili preosjetljivost na prethodnu dozu cjepiva Qdenga.
- Osobe s urođenom ili stečenom imunodeficijencijom, uključujući one koje su primale imunosupresijske terapije kao što su kemoterapija ili visoke doze sistemskih kortikosteroida (npr. 20 mg/dan ili 2 mg/kg tjelesne težine na dan prednizona tijekom 2 tjedna ili više) unutar 4 tjedna prije cijepljenja, kao i s drugim živim atenuiranim cjepivima.
- Osobe sa simptomatskom HIV infekcijom ili asimptomatskom HIV infekcijom praćenom dokazima narušene funkcije imunosnog sustava.
- Trudnice (vidjeti dio 4.6).
- Dojlje (vidjeti dio 4.6).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Opće preporuke

##### *Anafilaksija*

Anafilaksija je prijavljena u pojedinaca koji su primili cjepivo Qdenga. Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, odgovarajuće liječenje i nadzor moraju uvijek biti odmah dostupni u slučaju rijetke anafilaktične reakcije nakon primjene cjepiva.

##### *Pregled medicinske anamneze*

Cijepljenju treba prethoditi pregled osobne medicinske anamneze (osobito prethodnih cijepljenja i mogućih reakcija preosjetljivosti koje su se javile nakon cijepljenja).

### *Istodobne bolesti*

Cijepljenje cjepivom Qdenga treba odgoditi u osoba koje imaju akutnu tešku febrilnu bolest. Prisutnost manje infekcije, kao što je prehlada, ne bi trebala dovesti do odgađanja cijepljenja.

### *Ograničenja učinkovitosti cjepiva*

Zaštitni imunosni odgovor nakon primjene cjepiva Qdenga možda se neće moći postići u svih cijepljenih osoba protiv svih serotipova virusa denge i može se smanjiti tijekom vremena (vidjeti dio 5.1). Trenutno nije poznato može li nedostatak zaštite rezultirati većom težinom denga bolesti. Preporučuje se nastaviti poduzimati mjere osobne zaštite od uboda komaraca i nakon cijepljenja. Potrebno je zatražiti liječničku pomoć ako se razviju simptomi denga groznice ili znakovi upozorenja na denga groznicu.

Nema podataka o primjeni cjepiva Qdenga u osoba starijih od 60 godina, a podaci su ograničeni u bolesnika s kroničnim zdravstvenim stanjima.

### *Reakcije povezane s anksioznosti*

Reakcije povezane s anksioznosti, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom, mogu se javiti vezano uz cijepljenje kao psihogeni odgovor na injekciju iglom. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegle ozljede uslijed nesvjestice.

### *Žene reproduktivne dobi*

Kao i kod drugih živilih atenuiranih cjepiva, žene reproduktivne dobi trebaju izbjegavati trudnoću najmanje mjesec dana nakon cijepljenja (vidjeti dijelove 4.6 i 4.3).

### *Drugo*

Qdenga se ne smije primijeniti intravaskularnom, intradermalnom ili intramuskularnom injekcijom.

### Pomoćne tvari

Qdenga sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Qdenga sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

U bolesnika koji se liječe imunoglobulinima ili krvnim pripravcima koji sadrže imunoglobuline, kao što su krv ili plazma, preporučuje se čekati najmanje 6 tjedana, a po mogućnosti 3 mjeseca, nakon završetka liječenja prije primjene cjepiva Qdenga, kako bi se izbjegla neutralizacija atenuiranih virusa sadržanih u cjepivu.

Qdenga se ne smije primijeniti osobama koje primaju imunosupresijske terapije, kao što su kemoterapija ili visoke doze sistemskih kortikosteroida, unutar 4 tjedna prije cijepljenja (vidjeti dio 4.3).

### Primjena s drugim cjepivima

Ako se Qdenga daje istodobno s drugim cjepivom koje se injicira, cjepiva se uvijek trebaju davati na različitim mjestima injiciranja.

Qdenga se može primjenjivati istodobno s cjepivom protiv hepatitis A. Istodobna primjena je ispitana u odraslih.

Qdenga se može primjenjivati istodobno s cjepivom protiv žute groznice. U kliničkom ispitivanju u kojem je bilo uključeno približno 300 odraslih ispitanika koji su primili cjepivo Qdenga istodobno s cjepivom protiv žute groznice 17D, nije bilo učinka na stopu serozaštite od žute groznice. Odgovori protutijela na dengu bili su smanjeni nakon istodobne primjene cjepiva Qdenga i cjepiva protiv žute groznice 17D. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

Qdenga se može primjenjivati istodobno s cjepivom protiv humanog papilomavirusa (HPV) (vidjeti dio 5.1).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju izbjegavati trudnoću najmanje mjesec dana nakon cijepljenja. Ženama koje planiraju trudnoću treba savjetovati da odgode cijepljenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.3).

##### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Podaci o primjeni cjepiva Qdenga u trudnica su ograničeni. Ovi podaci nisu dostatni za donošenje zaključka o nepostojanju mogućih učinaka cjepiva Qdenga na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod i postnatalni razvoj.

Budući da je Qdenga živo atenuirano cjepivo, njegova je primjena kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Qdenga u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Cjepivo Qdenga kontraindicirano je tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

##### Plodnost

Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Nisu provedena specifična ispitivanja učinaka na plodnost u ljudi.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Qdenga malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima, najčešće prijavljene reakcije u ispitanika u dobi od 4 do 60 godina bile su bol na mjestu injiciranja (50%), glavobolja (35%), mialgija (31%), eritem na mjestu injiciranja (27%), malaksalost (24%), astenija (20%) i vrućica (11%).

Ove nuspojave su se obično pojavile unutar 2 dana nakon primjene injekcije, bile su blage do umjerene težine, kratko su trajale (1 do 3 dana) i bile su rijetke nakon druge injekcije cjepiva Qdenga nego nakon prve injekcije.

##### Viremija uzrokovana cjepivom

U kliničkom ispitivanju DEN-205, prolazna viremija uzrokovana cjepivom zabilježena je nakon cijepljenja cjepivom Qdenga u 49% ispitanika koji prethodno nisu bili zaraženi dengom virusom te u 16% ispitanika koji su prije bili zaraženi dengom virusom. Viremija uzrokovana cjepivom obično je počela u drugom tjednu nakon prve injekcije i imala je srednju vrijednost trajanja od 4 dana. Viremija uzrokovana cjepivom bila je povezana s prolaznim, blagim do umjerениm simptomima poput glavobolje, artralgije, mijalgije i osipa u nekih ispitanika. Viremija uzrokovana cjepivom rijetko je otkrivena nakon druge doze.

Dijagnostički testovi za denga groznicu mogu biti pozitivni tijekom viremije uzrokovane cjepivom i ne mogu se koristiti za razlikovanje viremije uzrokovane cjepivom od infekcije denga virusom divljeg tipa.

#### Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s cjepivom Qdenga dobivene iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon dobivanja odobrenja tablično su navedene u nastavku (**Tablica 1**).

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na podacima dobivenima u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima i na iskustvu nakon dobivanja odobrenja. Objedinjena analiza kliničkih ispitivanja uključuje podatke od 14 627 sudionika u ispitivanju u dobi od 4 do 60 godina (13 839 djece i 788 odraslih osoba) koji su cijepljeni cjepivom Qdenga. To je uključivalo podskup od 3830 sudionika (3042 djece i 788 odraslih osoba) kod kojih se ocjenjivala reaktogenost.

Nuspojave su navedene su prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često:  $\geq 1/10$

Često:  $\geq 1/100 \text{ i } < 1/10$

Manje često:  $\geq 1/1000 \text{ i } < 1/100$

Rijetko:  $\geq 1/10\,000 \text{ i } < 1/1000$

Vrlo rijetko:  $< 1/10\,000$

Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

**Tablica 1. Nuspojave iz kliničkih ispitivanja (u osoba u dobi od 4 do 60 godina) i iskustva nakon dobivanja odobrenja (u osoba u dobi od 4 godine i starijih)**

| MedDRA klasifikacija organskih sustava               | Učestalost   | Nuspojave  |
|--|--------------|--|
| Infekcije i infestacije                              | vrlo često   | infekcija gornjih dišnih puteva <sup>a</sup>                       |
|  | često        | nazofaringitis<br>faringotonzilitis <sup>b</sup>                   |
|  | manje često  | bronhitis<br>rinitis   |
| Poremećaji imunološkog sustava                       | nepoznato    | anafilaktična reakcija, uključujući anafilaktični šok <sup>c</sup> |
| Poremećaji metabolizma i prehrane                    | vrlo često   | smanjen apetit <sup>d</sup>  |
| Psihijatrijski poremećaji                            | vrlo često   | razdražljivost <sup>d</sup>  |
| Poremećaji živčanog sustava                          | vrlo često   | glavobolja<br>somnolencija <sup>d</sup>                            |
|  | manje često  | omaglica   |
| Poremećaji probavnog sustava                         | manje često  | proljev<br>mučnina<br>bol u abdomenu<br>povraćanje                 |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | manje često  | osip <sup>e</sup><br>pruritus <sup>f</sup><br>urtikarija           |
|  | vrlo rijetko | angioedem  |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | vrlo često   | mialgija   |
|  | često        | artralgija   |

| <b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b> | <b>Učestalost</b> | <b>Nuspojave</b>   |
|---|-------------------|--|
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | vrlo često        | bol na mjestu injiciranja<br>eritem na mjestu injiciranja<br>malaksalost<br>astenija<br>vrućica  |
|   | često             | oticanje na mjestu injiciranja<br>modrice na mjestu injiciranja <sup>f</sup><br>svrbež na mjestu injiciranja <sup>f</sup><br>bolest slična gripi |
|   | manje često       | krvarenje na mjestu injiciranja <sup>f</sup><br>umor <sup>f</sup><br>promjena boje na mjestu injiciranja <sup>f</sup>                            |

<sup>a</sup> Uključuje infekciju gornjeg dišnog sustava i virusnu infekciju gornjeg dišnog sustava

<sup>b</sup> Uključuje faringotonzilitis i tonzilitis

<sup>c</sup> Nuspojava opažena nakon dobivanja odobrenja

<sup>d</sup> Prikupljeno u djece mlađe od 6 godina u kliničkim ispitivanjima

<sup>e</sup> Uključuje osip, virusni osip, makulopapularni osip, pruritični osip

<sup>f</sup> Prijavljeno u odraslih u kliničkim ispitivanjima

### Pedijatrijska populacija

#### *Pedijatrijski podaci u ispitanika u dobi od 4 do 17 godina*

Dostupni su objedinjeni podaci o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja za 13 839 djece (9210 u dobi od 4 do 11 godina i 4629 u dobi od 12 do 17 godina). To uključuje podatke o reaktogenosti prikupljene u 3042 djece (1865 u dobi od 4 do 11 godina i 1177 u dobi od 12 do 17 godina).

Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece bili su uvelike u skladu s onima u odraslih. Nuspojave koje su češće prijavljene u djece u odnosu na odrasle bile su vrućica (11% naspram 3%), infekcija gornjih dišnih puteva (11% naspram 3%), nazofaringitis (6% naspram 0,6%), faringotonzilitis (2% naspram 0,3%) i bolest slična gripi (1% naspram 0,1%). Nuspojave koje su u djece rjeđe prijavljene u odnosu na odrasle bile su eritem na mjestu injiciranja (2% naspram 27%), mučnina (0,03% naspram 0,8%) i artralgija (0,03% naspram 1%).

Sljedeće reakcije su prikupljene u 357 djece mlađe od 6 godina cijepljene cjepivom Qdenga: slabiji apetit (17%), somnolencija (13%) i razdražljivost (12%).

#### *Pedijatrijski podaci u ispitanika mlađih od 4 godine, tj. izvan dobne indikacije*

Reaktogenost u ispitanika mlađih od 4 godine procijenjena je u 78 ispitanika koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Qdenga od kojih je 13 ispitanika primilo indicirani režim od 2 doze. Prijavljene reakcije s vrlo čestom učestalošću bile su razdražljivost (25%), vrućica (17%), bol na mjestu injiciranja (17%) i gubitak apetita (15%). Somnolencija (8%) i eritem na mjestu injiciranja (3%) prijavljeni su s čestom učestalošću. Oticanje na mjestu injiciranja nije opaženo u ispitanika mlađih od 4 godine.

### Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BX04

#### Mehanizam djelovanja

Qdenga sadrži žive atenuirane viruse denge. Primarni mehanizam djelovanja cjepiva Qdenga je lokalno repliciranje i izazivanje humorálnih i staničnih imunosnih odgovora na četiri serotipa virusa denga groznice.

#### Klinička djelotvornost

Klinička djelotvornost cjepiva Qdenga procijenjena je u ispitivanju DEN-301, pivotalnom, dvostrukom slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 provedenom u 5 zemalja u Latinskoj Americi (Brazil, Kolumbija, Dominikanska Republika, Nikaragva, Panama) i 3 zemlje u Aziji (Šri Lanka, Tajland, Filipini). Ukupno je 20 099 djece u dobi od 4 do 16 godina bilo randomizirano (omjer 2:1) za primanje cjepiva Qdenga ili placeba, bez obzira na prethodnu infekciju virusom denge.

Djelotvornost je procijenjena primjenom aktivnog nadzora tijekom cijelog trajanja ispitivanja. Od svih ispitanika s febrilnom bolešću (definiranom kao vrućica  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  tijekom bilo koja 2 od 3 uzastopna dana) tražilo se da posjete ispitivačko mjesto kako bi ispitivač procijenio dengu groznici.

Ispitanici/skrbnici primili su podsjetnik na ovaj zahtjev najmanje jednom tjedno kako bi se maksimiziralo otkrivanje svih simptomatskih slučajeva virološki potvrđene denge (engl. *virologically-confirmed dengue*, VCD). Febrilne epizode potvrđene su validiranim, kvantitativnim RT-PCR testom za dengu kako bi se otkrili specifični serotipovi denge.

#### Podaci o kliničkoj djelotvornosti za ispitanike u dobi od 4 do 16 godina

Rezultati djelotvornosti cjepiva prema primarnoj mjeri ishoda (VCD groznica koja se javlja od 30 dana do 12 mjeseci nakon drugog cijepljenja) prikazani su u **Tablici 2**. Srednja vrijednost dobi populacije prema planu ispitivanja iznosila je 9,6 godina (standardno odstupanje od 3,5 godine), dok je 12,7% ispitanika u dobi od 4-5 godina, 55,2% u dobi od 6-11 godina i 32,1% u dobi od 12-16 godina. Od toga, 46,5% su bili u Aziji, a 53,5% u Latinskoj Americi, 49,5% bile su žene, a 50,5% bili su muškarci. Serološki status za virus denge na početku (prije prve injekcije) procijenjen je u svih ispitanika testom mikroneutralizacije (MNT<sub>50</sub>) kako bi se omogućila procjena djelotvornosti cjepiva prema serološkom statusu na početku ispitivanja. Stopa seronegativnosti na virus denge na početku ispitivanja u ukupnoj populaciji prema planu ispitivanja bila je 27,7%.

**Tablica 2: Djelotvornost cjepiva u sprječavanju VCD groznice izazvane bilo kojim serotipom od 30 dana do 12 mjeseci nakon drugog cijepljenja u ispitivanju DEN-301 (skupina prema planu ispitivanja)<sup>a</sup>**

|                                    | <b>Qdenga<br/>N = 12 700<sup>b</sup></b> | <b>Placebo<br/>N = 6316<sup>b</sup></b> |
|------------------------------------|--|---|
| VCD groznica, n (%)                | 61 (0,5)                                 | 149 (2,4)                               |
| Djelotvornost cjepiva (95% CI) (%) | 80,2 (73,3; 85,3)                        |   |
| p-vrijednost                       | < 0,001                                  |   |

CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti; n: broj ispitanika s groznicom; VCD (engl. *virologically confirmed dengue*): virološki potvrđena denga

<sup>a</sup> Primarna analiza podataka o djelotvornosti temeljila se na skupini prema planu ispitivanja, koja se sastojala od svih randomiziranih ispitanika koji nisu imali značajno kršenje plana ispitivanja, uključujući ne primanje obje doze ispravno dodijeljenog cjepiva Qdenga ili placebo

<sup>b</sup> broj procijenjenih ispitanika

Rezultati za djelotvornost cjepiva prema sekundarnim mjerama ishoda, sprječavanju hospitalizacije zbog VCD groznice, sprječavanju VCD groznice prema serološkom statusu, prema serotipu i sprječavanju teške VCD groznice prikazani su u **Tablici 3**. Za tešku VCD groznici razmotrene su dvije vrste mjera ishoda: klinički teški slučajevi VCD-a i slučajevi VCD-a koji su zadovoljili WHO kriterije za denga hemoragijsku groznicu (engl. *Dengue Haemorrhagic Fever*, DHF) iz 1997. Kriteriji korišteni u ispitivanju DEN-301 za procjenu težine VCD-a prema neovisnom „Povjerenstvu za prosudbu težine slučajeva denga groznice (engl. *Dengue Case severity Adjudication Committee, DCAC*)“ temeljni su se na smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO 2009.). DCAC je ocijenio sve slučajeve hospitalizacije zbog VCD-a koristeći unaprijed definirane kriterije koji uključuju procjenu abnormalnosti krvarenja, istjecanja plazme, funkcije jetre, funkcije bubrega, srčane funkcije, središnjeg živčanog sustava i šoka. U ispitivanjima DEN-301, slučajevi VCD-a koji zadovoljavaju kriterije SZO 1997 za DHF identificirani su pomoću programiranog algoritma, tj. bez primjene medicinske prosudbe. Općenito, kriteriji su uključivali prisutnost vrućice u trajanju od 2 do 7 dana, hemoragijske sklonosti, trombocitopenije i dokaza istjecanja plazme.

**Tablica 3: Djelotvornost cjepiva u sprječavanju hospitalizacije zbog VCD groznice, VCD groznice prema serotipu virusa denge, VCD groznice prema serološkom statusu za virus denge na početku ispitivanja i teških oblika denge od 30 dana do 18 mjeseci nakon drugog cijepljenja u ispitivanju DEN-301 (skupina prema planu ispitivanja)**

|  | Qdenga<br>N = 12 700 <sup>a</sup> | Placebo<br>N = 6316 <sup>a</sup> | Djelotvornost<br>cjepiva (95% CI) |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Djelotvornost cjepiva u sprječavanju hospitalizacija zbog VCD groznice<sup>b</sup>, n (%)</b>                               |                                   |                                  |                                   |
| Hospitalizacije zbog VCD groznice <sup>c</sup>   | 13 (0,1)                          | 66 (1,0)                         | 90,4 (82,6; 94,7) <sup>d</sup>    |
| <b>Djelotvornost cjepiva u sprječavanju VCD groznice prema serotipu virusa denge, n (%)</b>                                    |                                   |                                  |                                   |
| VCD grozna uzrokovana serotipom DENV-1   | 38 (0,3)                          | 62 (1,0)                         | 69,8 (54,8; 79,9)                 |
| VCD grozna uzrokovana serotipom DENV-2   | 8 (< 0,1)                         | 80 (1,3)                         | 95,1 (89,9; 97,6)                 |
| VCD grozna uzrokovana serotipom DENV-3   | 63 (0,5)                          | 60 (0,9)                         | 48,9 (27,2; 64,1)                 |
| VCD grozna uzrokovana serotipom DENV-4   | 5 (< 0,1)                         | 5 (< 0,1)                        | 51,0 (-69,4; 85,8)                |
| <b>Djelotvornost cjepiva u sprječavanju VCD groznice prema serološkom statusu za virus denge na početku ispitivanja, n (%)</b> |                                   |                                  |                                   |
| VCD grozna kod svih ispitanika   | 114 (0,9)                         | 206 (3,3)                        | 73,3 (66,5; 78,8)                 |
| VCD grozna kod seropozitivnih ispitanika na početku ispitivanja  | 75 (0,8)                          | 150 (3,3)                        | 76,1 (68,5; 81,9)                 |
| VCD grozna kod seronegativnih ispitanika na početku ispitivanja  | 39 (1,1)                          | 56 (3,2)                         | 66,2 (49,1; 77,5)                 |
| <b>Djelotvornost cjepiva u sprječavanju DHF uzrokovane bilo kojim serotipom virusa denge, n (%)</b>                            |                                   |                                  |                                   |
| Sveukupno  | 2 (< 0,1)                         | 7 (0,1)                          | 85,9 (31,9; 97,1)                 |
| <b>Djelotvornost cjepiva u sprječavanju teškog oblika denge uzrokovane bilo kojim serotipom virusa denge, n (%)</b>            |                                   |                                  |                                   |
| Sveukupno  | 2 (< 0,1)                         | 1 (< 0,1)                        | 2,3 (-977,5; 91,1)                |

CI: interval pouzdanosti; n: broj ispitanika; VCD: virološki potvrđena denga; DENV (engl. *dengue virus serotype*): serotip virusa denge

<sup>a</sup> broj procijenjenih ispitanika

<sup>b</sup> ključna sekundarna mjera ishoda

<sup>c</sup> Većina promatranih slučajeva bila je uzrokovana DENV-2 (0 slučajeva u Qdenga skupini i 46 slučajeva u placebo skupini)

<sup>d</sup> p-vrijednost < 0,001

Rani nastup zaštite opažen je s istraživačkom djelotvornosti cjepiva od 81,1% (95% CI: 64,1%, 90,0%) protiv VCD groznice uzrokovane svim serotipovima kombinirano od prvog cijepljenja do drugog cijepljenja.

## Dugotrajna zaštita

U ispitivanju DEN-301 proveden je niz eksplorativnih analiza radi procjene dugoročne zaštite od prve doze do 4,5 godine nakon druge doze (**Tablica 4**).

**Tablica 4: Djelotvornost cjepiva u sprječavanju VCD groznice i hospitalizacije ukupno, prema serološkom statusu za virus denga, te protiv pojedinačnih serotipova prema početnom serološkom statusu od prve doze do 54 mjeseca nakon druge doze u ispitivanju DEN-301 (skupina za procjenu sigurnosti)**

|   | Qdenga<br>n/N | Placebo<br>n/N | Djelotvornost<br>cjepiva (95% CI)<br>u sprječavanju<br>VCD groznice <sup>a</sup> | Qdenga<br>n/N | Placebo<br>n/N | Djelotvornost cjepiva<br>(95% CI) u<br>sprječavanju<br>hospitalizacije zbog<br>VCD groznice <sup>a</sup> |
|---|---------------|----------------|--|---------------|----------------|--|
| <b>Ukupno</b>   | 442/13 380    | 547/6687       | 61,2 (56,0; 65,8)  | 46/13 380     | 142/6687       | 84,1 (77,8; 88,6)  |
| <b>Seronegativni na početku ispitivanja, N = 5546</b>   |               |                |  |               |                |  |
| <b>Bilo koji<br/>serotip</b>                            | 147/3714      | 153/1832       | 53,5 (41,6; 62,9)  | 17/3714       | 41/1832        | 79,3 (63,5; 88,2)  |
| <b>DENV-1</b>   | 89/3714       | 79/1832        | 45,4 (26,1; 59,7)  | 6/3714        | 14/1832        | 78,4 (43,9; 91,7)  |
| <b>DENV-2</b>   | 14/3714       | 58/1832        | 88,1 (78,6; 93,3)  | 0/3714        | 23/1832        | 100 (88,5; 100) <sup>b</sup>   |
| <b>DENV-3</b>   | 36/3714       | 16/1832        | -15,5<br>(-108,2; 35,9)  | 11/3714       | 3/1832         | -87,9 (-573,4; 47,6)   |
| <b>DENV-4</b>   | 12/3714       | 3/1832         | -105,6<br>(-628,7; 42,0)   | 0/3714        | 1/1832         | NP <sup>c</sup>  |
| <b>Seropozitivni na početku ispitivanja, N = 14 517</b> |               |                |  |               |                |  |
| <b>Bilo koji<br/>serotip</b>                            | 295/9663      | 394/4854       | 64,2 (58,4; 69,2)  | 29/9663       | 101/4854       | 85,9 (78,7; 90,7)  |
| <b>DENV-1</b>   | 133/9663      | 151/4854       | 56,1 (44,6; 65,2)  | 16/9663       | 24/4854        | 66,8 (37,4; 82,3)  |
| <b>DENV-2</b>   | 54/9663       | 135/4854       | 80,4 (73,1; 85,7)  | 5/9663        | 59/4854        | 95,8 (89,6; 98,3)  |
| <b>DENV-3</b>   | 96/9663       | 97/4854        | 52,3 (36,7; 64,0)  | 8/9663        | 15/4854        | 74,0 (38,6; 89,0)  |
| <b>DENV-4</b>   | 12/9663       | 20/4854        | 70,6 (39,9; 85,6)  | 0/9663        | 3/4854         | NP <sup>c</sup>  |

CI: interval pouzdanosti, VCD: virološki potvrđena denga, n: broj ispitanih; N: ukupni broj ispitanih u skupini za analizu

<sup>a</sup> Eksplorativna analiza: ispitivanje nije imalo snagu niti dizajn za dokazivanje razlike između skupine koja je primila cjepivo i skupine koja je primila placebo.

<sup>b</sup> Približno koristeći jednostrani 95% CI

<sup>c</sup> Procjena djelotvornosti cjepiva nije dana jer je uočeno manje od 6 slučajeva i u TDV i placebo skupini

Osim toga, djelotvornost cjepiva u sprječavanju DHF uzrokovane bilo kojim serotipom bila je 70,0% (95% CI: 31,5%; 86,9%), a u sprječavanju klinički teških slučajeva VCD-a uzrokovanih bilo kojim serotipom 70,2% (95% CI: -24,7%; 92,9%).

Dokazana je djelotvornost cjepiva u sprječavanju VCD-a kod sva četiri serotipa u ispitanih seropozitivnih na virus denga na početku ispitivanja. U ispitanih seronegativnih na početku ispitivanja, djelotvornost cjepiva je dokazana za DENV-1 i DENV-2, ali nije nagoviještena za DENV-3 te nije mogla biti dokazana za DENV-4 zbog manje učestalosti slučajeva (**Tablica 4**).

Provedena je analiza iz godine u godinu do četiri i pol godine nakon druge doze (**Tablica 5**).

**Tablica 5: Djelotvornost cjepiva u sprječavanju VCD groznice i hospitalizacije ukupno i prema početnom serološkom statusu za virus denge u godišnjim intervalima 30 dana nakon druge doze u ispitivanju DEN-301 (skupina prema planu ispitivanja)**

|                        |   | <b>Djelotvornost cjepiva<br/>(95% CI) u<br/>sprječavanju VCD<br/>groznice<br/>N<sup>a</sup> = 19 021</b> | <b>Djelotvornost cjepiva<br/>(95% CI) u<br/>sprječavanju<br/>hospitalizacija zbog<br/>VCD groznice<br/>N<sup>a</sup> = 19 021</b> |
|------------------------|---|--|---|
| 1. godina <sup>b</sup> | Sveukupno   | 80,2 (73,3; 85,3)  | 95,4 (88,4; 98,2)   |
|                        | Prema serološkom statusu za virus dengue na početku ispitivanja<br>Seropozitivni<br>Seronegativni | 82,2 (74,5; 87,6)<br>74,9 (57,0; 85,4)   | 94,4 (84,4; 98,0)<br>97,2 (79,1; 99,6)  |
| 2. godina <sup>c</sup> | Sveukupno   | 56,2 (42,3; 66,8)  | 76,2 (50,8; 88,4)   |
|                        | Prema serološkom statusu za virus dengue na početku ispitivanja<br>Seropozitivni<br>Seronegativni | 60,3 (44,7; 71,5)<br>45,3 (9,9; 66,8)  | 85,2 (59,6; 94,6)<br>51,4 (-50,7; 84,3)   |
| 3. godina <sup>d</sup> | Sveukupno   | 45,0 (32,9; 55,0)  | 70,8 (49,6; 83,0)   |
|                        | Prema serološkom statusu za virus dengue na početku ispitivanja<br>Seropozitivni<br>Seronegativni | 48,7 (34,8; 59,6)<br>35,5 (7,4; 55,1)  | 78,4 (57,1; 89,1)<br>45,0 (-42,6; 78,8)   |
| 4. godina <sup>e</sup> | Sveukupno   | 62,8 (41,4; 76,4)  | 96,4 (72,2; 99,5)   |
|                        | Prema serološkom statusu za virus dengue na početku ispitivanja<br>Seropozitivni<br>Seronegativni | 64,1 (37,4; 79,4)<br>60,2 (11,1; 82,1)   | 94,0 (52,2; 99,3)<br>NP <sup>f</sup>  |

CI: interval pouzdanosti, VCD: virološki potvrđena denga, NP: nije primjenjivo, N: ukupni broj ispitanika u skupini za analizu

<sup>a</sup>broj ispitanika procijenjen u svakoj godini je različit.

<sup>b</sup> 1. godina odnosi se na 11 mjeseci počevši 30 dana nakon druge doze.

<sup>c</sup> 2. godina odnosi se na 13 do 24 mjeseci nakon druge doze.

<sup>d</sup> 3. godina odnosi se na 25 do 36 mjeseci nakon druge doze.

<sup>e</sup> 4. godina odnosi se na 37 do 48 mjeseci nakon druge doze.

<sup>f</sup> procjena djelotvornosti cjepiva nije dana jer je uočeno manje od 6 slučajeva i u TDV i placebo skupini

#### Podaci o kliničkoj djelotvornosti za ispitanike u dobi od 17 godina i starijih

Nisu provedena klinička ispitivanja djelotvornosti u ispitanika u dobi od 17 godina i starijih.

Djelotvornost cjepiva Qdenga u ispitanika u dobi od 17 godina i starijih izvedena je iz kliničke djelotvornosti u dobi od 4 do 16 godina premošćivanjem podataka o imunogenosti (vidjeti u nastavku).

#### Imunogenost

U nedostatku korelata zaštite od dengue groznice, kliničku relevantnost podataka o imunogenosti tek treba u potpunosti razumjeti.

Podaci o imunogenosti za ispitanike u dobi od 4 do 16 godina u endemskim područjima

Geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *Geometric Mean Titre*, GMT) prema serološkom statusu za virus denge na početku ispitivanja u ispitanika u dobi od 4 do 16 godina u ispitivanju DEN-301 prikazani su u **Tablici 6**.

**Tablica 6: Imunogenost prema serološkom statusu za virus denge na početku ispitivanja DEN-301 (skupina za imunogenost prema planu ispitivanja)<sup>a</sup>**

|                                | Seropozitivni na početku ispitivanja |                                       | Seronegativni na početku ispitivanja |                                      |
|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                                | Prije cijepljenja<br>N = 1816*       | 1 mjesec<br>nakon 2. doze<br>N = 1621 | Prije cijepljenja<br>N = 702         | 1 mjesec<br>nakon 2. doze<br>N = 641 |
| <b>DENV-1</b><br>GMT<br>95% CI | 411,3<br>(366,0; 462,2)              | 2115,2<br>(1957,0; 2286,3)            | 5,0<br>NP**                          | 184,2<br>(168,6; 201,3)              |
| <b>DENV-2</b><br>GMT<br>95% CI | 753,1<br>(681,0; 832,8)              | 4897,4<br>(4645,8; 5162,5)            | 5,0<br>NP**                          | 1729,9<br>(1613,7; 1854,6)           |
| <b>DENV-3</b><br>GMT<br>95% CI | 357,7<br>(321,3; 398,3)              | 1761,0<br>(1645,9; 1884,1)            | 5,0<br>NP**                          | 228,0<br>(211,6; 245,7)              |
| <b>DENV-4</b><br>GMT<br>95% CI | 218,4<br>(198,1; 240,8)              | 1129,4<br>(1066,3; 1196,2)            | 5,0<br>NP**                          | 143,9<br>(133,6; 155,1)              |

N: broj procijenjenih ispitanika; DENV: virus denge; GMT: geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; NP: nije primjenjivo

<sup>a</sup> Podskupina za imunogenost bila je nasumično odabrana podskupina ispitanika, a skupina prema planu ispitivanja za imunogenost bili su ispitanici iz te podskupine i onih koji pripadaju i skupini prema planu ispitivanja.

\* Za DENV-2 i DENV-3: N = 1815

\*\* Svi ispitanici imali su vrijednosti GMT-a ispod LLOD-a (10), stoga je zabilježeno 5 bez vrijednosti CI-a

Podaci o imunogenosti za ispitanike u dobi od 18 do 60 godina u neendemskim područjima

Imunogenost cjepiva Qdenga u odraslih ispitanika u dobi od 18 do 60 godina procijenjena je u ispitivanju DEN-304, dvostruko slijepom, randomiziranom, placeboom kontroliranim ispitivanju faze 3 u neendemskoj zemlji (SAD). GMT-i nakon 2. doze prikazani su u **Tablici 7**.

**Tablica 7: GMT-i neutralizirajućih protutijela na virus denge u ispitivanju DEN-304 (skupina prema planu ispitivanja)**

|                                | Seropozitivni na početku ispitivanja* |                                     | Seronegativni na početku ispitivanja* |                                      |
|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
|                                | Prije cijepljenja<br>N = 68           | 1 mjesec<br>nakon 2. doze<br>N = 67 | Prije cijepljenja<br>N = 379          | 1 mjesec<br>nakon 2. doze<br>N = 367 |
| <b>DENV-1</b><br>GMT<br>95% CI | 13,9<br>(9,5; 20,4)                   | 365,1<br>(233,0; 572,1)             | 5,0<br>NP**                           | 268,1<br>(226,3; 317,8)              |
| <b>DENV-2</b><br>GMT<br>95% CI | 31,8<br>(22,5; 44,8)                  | 3098,0<br>(2233,4; 4297,2)          | 5,0<br>NP**                           | 2956,9<br>(2635,9; 3316,9)           |
| <b>DENV-3</b><br>GMT<br>95% CI | 7,4<br>(5,7; 9,6)                     | 185,7<br>(129,0; 267,1)             | 5,0<br>NP**                           | 128,9<br>(112,4; 147,8)              |
| <b>DENV-4</b><br>GMT<br>95% CI | 7,4<br>(5,5; 9,9)                     | 229,6<br>(150,0; 351,3)             | 5,0<br>NP**                           | 137,4<br>(121,9; 155,0)              |

N: broj procijenjenih ispitanika; DENV: virus denge; GMT: geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; NP: nije promjenjivo

\* Skupni podaci za serije 1, 2 i 3 četverovalentnog cjepiva protiv bolesti denga

\*\* Svi ispitanci imali su vrijednosti GMT-a ispod LLOD-a (10), stoga je zabilježeno 5 bez vrijednosti CI-a

Premošćivanje podataka o djelotvornosti temelji se na podacima o imunogenosti i rezultatima analize neinferiornosti koja uspoređuje GMT-e nakon cijepljenja u populacijama seronegativnim na virus denge na početku ispitivanja DEN-301 i DEN-304 (**Tablica 8**). Očekuje se zaštita od bolesti denge u odraslih, iako je stvarni intenzitet djelotvornosti u odnosu na onu opaženu u djece i adolescenata nepoznat.

**Tablica 8: Omjeri GMT-a između ispitnika seronegativnih na virus dengu na početku ispitivanja DEN-301 (4-16 godina) i DEN-304 (18-60 godina) (skupina prema protokolu za imunogenost)**

| Omjer GMT-a*<br>(95% CI) | DENV-1            | DENV-2            | DENV-3            | DENV-4            |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1 mj. nakon 2. doze      | 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 mj. nakon 2. doze      | 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: virus dengue; GMT: geometrijska srednja vrijednost titra; CI: interval pouzdanosti; mj.: mjesec(i)

\*Neinferiornost: gornja granica od 95% CI manja od 2,0.

### Dugoročna postojanost protutijela

Dugoročna postojanost neutralizirajućih protutijela dokazana je u ispitivanju DEN-301, s titrima koji su ostali prilično iznad razina prije cijepljenja za sva četiri serotipa, do 51 mjesec nakon prve doze.

### Istodobna primjena s cjepivom protiv HPV-a

U ispitivanju DEN-308 u koje je bilo uključeno približno 300 ispitnika starosti od 9 do 14 godina koji su primili cjepivo Qdenga istodobno s 9-valentnim cjepivom protiv HPV-a nije bilo učinka na imunosni odgovor na cjepivo protiv HPV-a. Ispitivanje je testiralo istodobnu primjenu samo na prvim dozama cjepiva Qdenga i 9-valentnog cjepiva protiv HPV-a. Neinferiornost imunosnog odgovora na cjepivo Qdenga kad su cjepivo Qdenga i 9-valentno cjepivo protiv HPV-a primijenjeni istodobno nije bila izravno procjenjivana u ispitivanju. U populaciji unutar ispitivanja seronegativnoj na virus dengue, odgovori antitijela na virus dengue nakon istodobne primjene bili su unutar istog raspona kao oni primjećeni u ispitivanju faze 3 (DEN-301) u kojem je prikazana djelotvornost u sprječavanju VCD groznice i VCD groznice uz hospitalizaciju.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja s cjepivom Qdenga.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja jedne doze, lokalne podnošljivosti, toksičnosti ponovljenih doza te reproduktivne i razvojne toksičnosti. U ispitivanju distribucije i izlučivanja nije bilo izlučivanja RNA cjepiva Qdenga u fecesu i urinu, što potvrđuje nizak rizik od izlučivanja cjepiva u okoliš ili prijenosa iz cjepiva. Ispitivanje neurovirulencije pokazuje da cjepivo Qdenga nije neurotoksično.

Iako nije identificirana relevantna opasnost, relevantnost ispitivanja reproduktivne toksičnosti je ograničena, jer kunići nisu permisivni za infekciju virusom dengue.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Prašak:

α,α-trehaloza dihidrat  
poloksamer 407  
ljudski serumski albumin  
kalijev dihidrogenfosfat  
natrijev hidrogenfosfat  
kalijev klorid  
natrijev klorid

#### Otapalo:

natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim cjepivima ili lijekovima osim s priloženim otapalom.

### **6.3 Rok valjanosti**

24 mjeseci.

Nakon rekonstitucije s priloženim otapalom, Qdenga se mora odmah primijeniti.  
Ako se odmah ne primjeni, Qdenga se mora primijeniti u roku od 2 sata.

Kemijska i fizikalna stabilnost cjepiva u primjeni dokazana je u trajanju od 2 sata na sobnoj temperaturi (do 32,5 °C) od trenutka rekonstitucije bočice cjepiva. Nakon tog razdoblja, cjepivo se mora baciti. Nemojte ga vraćati u hladnjak.

S mikrobiološkog stajališta cjepivo Qdenga treba odmah primijeniti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom uporabe odgovornost su korisnika.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije cjepiva Qdenga vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

#### **Qdenga prašak i otapalo za otopinu za injekciju:**

- Prašak (1 doza) u staklenoj bočici (staklo tipa I), s čepom (butilna guma) i aluminijskim prstenom sa zelenom *flip-off* plastičnom kapicom + 0,5 ml otapala (1 doza) u staklenoj bočici (staklo tipa I), s čepom (bromobutilna guma) i aluminijskim prstenom s ljubičastom *flip-off* plastičnom kapicom

Veličina pakiranja od 1 ili 10.

## **Qdenga prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki:**

- Prašak (1 doza) u bočici (staklo tipa I), s čepom (butilna guma) i aluminijskim prstenom sa zelenom *flip-off* plastičnom kapicom + 0,5 ml otapala (1 doza) u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I), s čepom klipa (bromobutil) i kapicom na vrhu (polipropilen), s 2 zasebne igle

Veličina pakiranja od 1 ili 5.

- Prašak (1 doza) u bočici (staklo tipa I), s čepom (butilna guma) i aluminijskim prstenom sa zelenom *flip-off* plastičnom kapicom + 0,5 ml otapala (1 doza) u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I), s čepom klipa (bromobutil) i kapicom na vrhu (polipropilen), bez igala

Veličina pakiranja od 1 ili 5.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

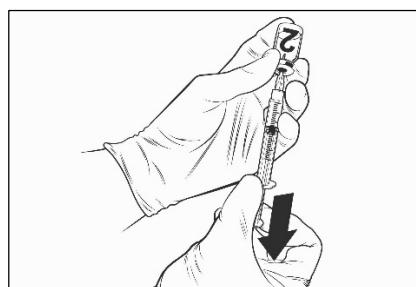
#### Upute za rekonstituciju cjepiva s otapalom koje se nalazi u bočici

Qdenga je 2-komponentno cjepivo koje se sastoji od boćice koja sadrži liofilizirano cjepivo i boćice koja sadrži otapalo. Liofilizirano cjepivo mora se rekonstituirati s otapalom prije primjene.

Za rekonstituciju i injektiranje cjepiva Qdenga koristite samo sterilnu štrcaljku. Cjepivo Qdenga ne smije se miješati s drugim cjepivima u istoj štrcaljki.

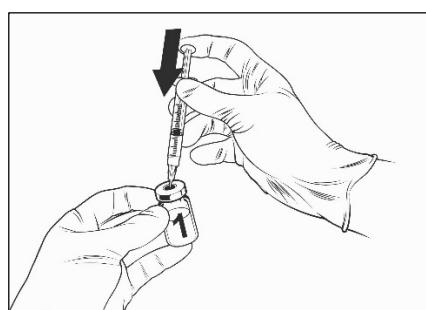
Za rekonstituciju upotrebjavajte samo otapalo (0,22%-tna otopina natrijevog klorida) isporučeno uz cjepivo jer ne sadrži konzervanse ni druge antivirusne tvari. Treba izbjegavati doticaj s konzervansima, antisepticima, deterdžentima i drugim antivirusnim tvarima jer one mogu inaktivirati cjepivo.

Izvadite cjepivo i boćice s otapalom iz hladnjaka i ostavite na sobnoj temperaturi približno 15 minuta.



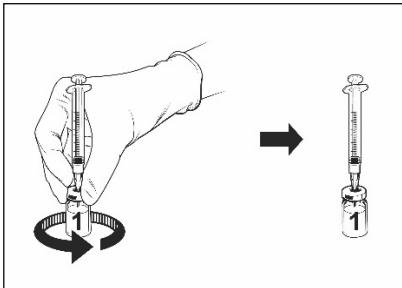
**Boćica s otapalom**

- Skinite kapice s obje boćice i očistite površinu čepova na vrhu boćica vatom natopljenom alkoholom.
- Na sterilnu štrcaljku od 1 ml pričvrstite sterilnu iglu i umetnite iglu u boćicu s otapalom. Preporučena igla je 23G.
- Polako pritisnite klip u potpunosti prema dolje.
- Okrenite boćicu naopako, izvucite cijelokupni sadržaj boćice i nastavite izvlačiti klip do 0,75 ml. Unutar štrcaljke treba se vidjeti mjehurić.
- Okrenite štrcaljku kako biste doveli mjehurić do klipa.



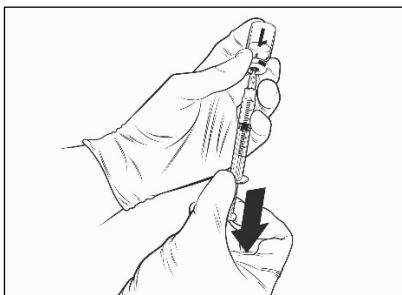
**Boćica s liofiliziranim cjepivom**

- Umetnite iglu sa štrcaljkom u boćicu s liofiliziranim cjepivom.
- Usmjerite protok otapala prema stijenki boćice dok polako pritišćete klip kako biste smanjili mogućnost stvaranja mjehurića.



### **Rekonstituirano cjepivo**

Nakon rekonstitucije, dobivena otopina treba biti bistra, bezbojna do bijelo žuta i u osnovi bez stranih čestica. Bacite cjepivo ako sadrži čestice i/ili ako se čini da je promijenilo boju.



### **Rekonstituirano cjepivo**

- Maknite prst s klipa i, držeći je na ravnoj površini, nježno vrtite bočicu u oba smjera zajedno s iglom i štrcaljkom.
- **NEMOJTE TRESTI.** U rekonstituiranom cjepivu mogu se stvoriti pjena i mjeđurići.
- Ostavite bočicu sa štrcaljkom neko vrijeme dok otopina ne postane bistra. To traje oko 30 – 60 sekundi.
- Izvucite cijeli volumen rekonstituirane otopine cjepiva Qdenga istom štrcaljkom sve dok se u štrcaljki ne pojavi mjeđurić zraka.
- Izvucite iglu iz bočice.
- Držite štrcaljku igлом prema gore, lupkajte o stijenu štrcaljke kako biste doveli mjeđurić zraka na vrh, skinite i bacite pričvršćenu iglu i zamjenite je novom sterilnom iglom, istisnite mjeđurić zraka dok se na vrhu igle ne stvori kapljica tekućine. Preporučena igla je 25G 16 mm.
- Cjepivo Qdenga spremno je za primjenu supkutanom injekcijom.

Cjepivo Qdenga treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je u trajanju od 2 sata na sobnoj temperaturi (do 32,5 °C) od trenutka rekonstitucije boćice cjepiva. Nakon tog razdoblja, cjepivo se mora baciti. Nemojte ga враћати у хладњак. S mikrobiološkog stajališta cjepivo Qdenga treba odmah primijeniti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom uporabe odgovornost su korisnika.

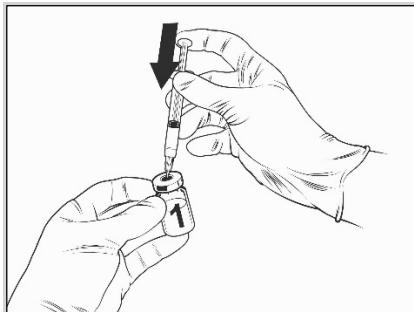
#### **Upute za rekonstituciju cjepiva s otapalom koje se nalazi u napunjenoj štrcaljki**

Qdenga je 2-komponentno cjepivo koje se sastoji od boćice koja sadrži liofilizirano cjepivo i otapala koje se nalazi u napunjenoj štrcaljki. Liofilizirano cjepivo mora se rekonstituirati s otapalom prije primjene.

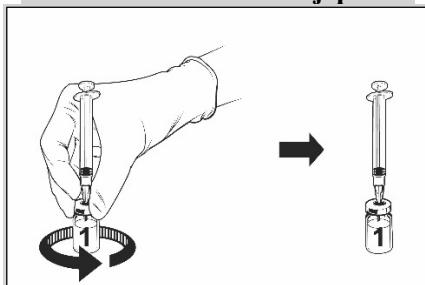
Cjepivo Qdenga ne smije se miješati s drugim cjepivima u istoj štrcaljki.

Za rekonstituciju upotrebljavajte samo otapalo (0,22%-tna otopina natrijevog klorida) u napunjenoj štrcaljki isporučeno uz cjepivo jer ne sadrži konzervante ni druge antivirusne tvari. Treba izbjegavati doticaj s konzervansima, antisepticima, deterdžentima i drugim antivirusnim tvarima jer one mogu inaktivirati cjepivo.

Izvadite bočicu cjepiva i napunjenu štrcaljku s otapalom iz hladnjaka i stavite na sobnu temperaturu oko 15 minuta.



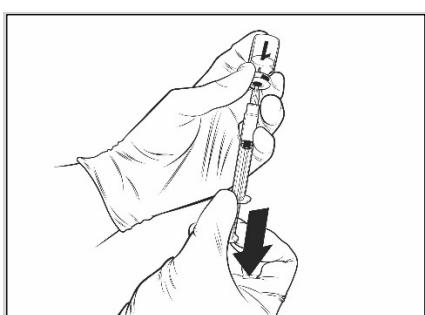
**Boćica s liofiliziranim cjepivom**



**Rekonstituirano cjepivo**

- Skinite kapicu s boćice cjepiva i očistite površinu čepa na vrhu boćice vatrom natopljenom alkoholom.
- Pričvrstite sterilnu iglu na napunjenu štrcaljku i umetnite iglu u boćicu cjepiva. Preporučena igla je 23G.
- Usmjerite protok otapala prema stijenki boćice dok polako pritišćete klip kako biste smanjili mogućnost stvaranja mjeđurića.

- Maknите prst s klipa i, držeći je na ravnoj površini, nježno vrtite boćicu u oba smjera zajedno s iglom i štrcaljkom.
- NEMOJTE TRESTI. U rekonstituiranom cjepivu mogu se stvoriti pjena i mjeđurići.
- Ostavite boćicu sa štrcaljkom neko vrijeme dok otopina ne postane bistra. To traje oko 30 – 60 sekundi.



**Rekonstituirano cjepivo**

- Izvucite cijeli volumen rekonstituirane otopine cjepiva Qdenga istom štrcaljkom sve dok se u štrcaljki ne pojavi mjeđurić zraka.
- Izvucite iglu iz boćice. Držite štrcaljku igлом prema gore, lupkajte o stijenu štrcaljke kako biste doveli mjeđurić zraka na vrh, skinite i bacite pričvršćenu iglu i zamijenite je novom sterilnom iglom, istisnite mjeđurić zraka dok se na vrhu igle ne stvori kapljica tekućine. Preporučena igla je 25G 16 mm.
- Cjepivo Qdenga spremno je za primjenu supkutanom injekcijom.

Cjepivo Qdenga treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je u trajanju od 2 sata na sobnoj temperaturi (do 32,5 °C) od trenutka rekonstitucije boćice cjepiva. Nakon tog razdoblja, cjepivo se mora baciti. Nemojte ga vraćati u hladnjak. S mikrobiološkog stajališta cjepivo Qdenga treba odmah primijeniti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom uporabe odgovornost su korisnika.

Neiskorišteni likit ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Str. 2  
78467 Konstanz  
Njemačka

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 5. prosinca 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<https://www.ema.europa.eu>

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I  
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE  
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

IDT Biologika GmbH  
Am Pharmapark  
06861 Dessau-Roßlau  
Njemačka

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Takeda GmbH  
Production site Singen  
Robert-Bosch-Str. 8  
78224 Singen  
Njemačka

## **B UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

- Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlјat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Prašak (1 doza) u bočici + otapalo u bočici**

**Veličina pakiranja od 1 ili 10**

### **1. NAZIV LIJEKA**

Qdenga prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Četverovalentno cjepivo protiv denge (živo, atenuirano)

### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Nakon rekonstitucije, jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Virus denge serotipa 1 (živi, atenuirani):  $\geq 3,3 \log_{10}$  jedinica koje formiraju plak (PFU) po dozi

Virus denge serotipa 2 (živi, atenuirani):  $\geq 2,7 \log_{10}$  PFU po dozi

Virus denge serotipa 3 (živi, atenuirani):  $\geq 4,0 \log_{10}$  PFU po dozi

Virus denge serotipa 4 (živi, atenuirani):  $\geq 4,5 \log_{10}$  PFU po dozi

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari:

Prašak:  $\alpha,\alpha$ -trehaloza dihidrat, poloksamer 407, ljudski serumski albumin, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev klorid

Otapalo: natrijev klorid, voda za injekcije

### **4. FARMACEUTSKI OBЛИK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica: prašak

1 bočica: otapalo

1 doza (0,5 ml)

10 bočica: prašak

10 bočica: otapalo

10 x 1 doza (0,5 ml)

### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Supkutana primjena nakon rekonstitucije.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM/GGGG}

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Str. 2  
78467 Konstanz  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1699/001  
EU/1/22/1699/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Prašak (1 doza) u bočici + otapalo u napunjenoj štrcaljki****Prašak (1 doza) u bočici + otapalo u napunjenoj štrcaljki s 2 zasebne igle****Veličina pakiranja od 1 ili 5****1. NAZIV LIJEKA**

Qdenga prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Četverovalentno cjepivo protiv denge (živo, atenuirano)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Nakon rekonstitucije, jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Virus denge serotipa 1 (živi, atenuirani):  $\geq 3,3 \log_{10}$  jedinica koje formiraju plak (PFU) po doziVirus denge serotipa 2 (živi, atenuirani):  $\geq 2,7 \log_{10}$  PFU po doziVirus denge serotipa 3 (živi, atenuirani):  $\geq 4,0 \log_{10}$  PFU po doziVirus denge serotipa 4 (živi, atenuirani):  $\geq 4,5 \log_{10}$  PFU po dozi**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari:

Prašak:  $\alpha,\alpha$ -trehaloza dihidrat, poloksamer 407, ljudski serumski albumin, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev kloridOtapalo: natrijev klorid, voda za injekcije**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 bočica: prašak

1 napunjena štrcaljka: otapalo

1 doza (0,5 ml)

5 bočica: prašak

5 napunjenih štrcaljki: otapalo

5 x 1 doza (0,5 ml)

1 bočica: prašak

1 napunjena štrcaljka: otapalo

2 igle

1 doza (0,5 ml)

5 bočica: prašak

5 napunjenih štrcaljki: otapalo

10 igala

5 x 1 doza (0,5 ml)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Supkutana primjena nakon rekonstitucije.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM/GGGG}

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Str. 2  
78467 Konstanz  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET)**

EU/1/22/1699/003  
EU/1/22/1699/004  
EU/1/22/1699/005  
EU/1/22/1699/006

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenuvođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE****Prašak (1 doza) u bočici****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Qdenga  
Prašak za injekciju  
Tetraivalentno cjepivo protiv denga groznice  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA****3. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM/GGGG}

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 doza

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

Otapalo u bočici

Otapalo u napunjenoj štrcaljki

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Otapalo za cjepivo Qdenga

NaCl (0,22%)

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM/GGGG}

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,5 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

### **Qdenga prašak i otapalo za otopinu za injekciju četverovalentno cjepivo protiv denge (živo, atenuirano)**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vi ili Vaše dijete primite cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u Vas ili Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj upoti:**

1. Što je Qdenga i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo Qdenga
3. Kako se primjenjuje Qdenga
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati cjepivo Qdenga
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Qdenga i za što se koristi**

Qdenga je cjepivo. Koristi se kako bi Vas ili Vaše dijete pomoglo zaštiti od denge. Denga je bolest uzrokovana serotipovima 1, 2, 3 i 4 virusa denga. Qdenga sadrži oslabljene verzije ova 4 serotipa virusa denga, tako da ne može uzrokovati bolest denga.

Qdenga se daje odraslim osobama, mladim osobama i djeci (od 4 godine i starijima).

Cjepivo Qdenga treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

#### **Kako djeluje cjepivo**

Qdenga potiče prirodnu obranu tijela (imunosni sustav). To štiti od virusa koji uzrokuju dengu ako tijelo u budućnosti bude izloženo tim virusima.

#### **Što je denga**

Denga je uzrokovana virusom.

- Virus šire komarci (*Aedes komarci*).
- Ako komarac ubode nekoga s dengom, može prenijeti virus na sljedeće osobe koje ubode.

Denga se ne prenosi izravno s osobe na osobu.

Znakovi denge uključuju vrućicu, glavobolju, bol iza očiju, bol u mišićima i zglobovima, mučninu ili povraćanje, otečene žljezde ili kožni osip. Znakovi denge obično traju 2 do 7 dana. Također možete biti zaraženi virusom denga, ali ne pokazivati znakove bolesti.

Ponekad denga može biti toliko teška da Vi ili Vaše dijete morate ići u bolnicu, a u rijetkim slučajevima može uzrokovati smrt. Teška denga može uzrokovati visoku vrućicu i bilo što od sljedećeg: jaku bol u trbuhi, dugotrajno povraćanje, ubrzano disanje, teško krvarenje, krvarenje u želudcu, krvarenje desni, umor, nemir, komu, napadaje i zatajivanje organa.

## **2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo Qdenga**

Kako bi se sa sigurnošću utvrdilo da je cjepivo Qdenga prikladno za Vas ili Vaše dijete, važno je da kažete svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako se bilo koji od sljedećih navoda odnosi na Vas ili Vaše dijete. Ako nešto od navedenog ne razumijete, zamolite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru da Vam objasne.

### **Vi ili Vaše dijete ne smijete primiti cjepivo Qdenga**

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak cjepiva Qdenga (naveden u dijelu 6.).
- ako ste imali alergijsku reakciju nakon prethodne primjene cjepiva Qdenga. Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati osip koji svrbi, nedostatak zraka te oticanje lica i jezika.
- ako imate slab imunosni sustav (prirodnu obranu tijela). To može biti posljedica genskog poremećaja ili HIV infekcije.
- ako uzimate lijek koji utječe na imunosni sustav (kao što su visoke doze kortikosteroida ili kemoterapija). Liječnik će Vam dati cjepivo Qdenga tek nakon 4 tjedna od prestanka liječenja ovim lijekom.
- ako ste trudni ili dojite.

**Ne smijete primiti cjepivo Qdenga ako se bilo što od navedenog primjenjuje na Vas.**

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru prije primjene cjepiva Qdenga ako Vi ili Vaše dijete:

- imate infekciju s vrućicom. Možda će biti potrebno odgoditi cijepljenje do oporavka.
- ste ikada imali zdravstvenih tegoba nakon cijepljenja. Vaš će liječnik pažljivo razmotriti rizike i koristi cijepljenja.
- ste se ikada onesvijestili zbog injekcije. Nakon ili čak prije bilo koje injekcije iglom može doći do omaglice, nesvjestice, a ponekad i pada (najčešće u mlađih ljudi).

### **Važne informacije o pruženoj zaštiti**

Kao i sva cjepiva, Qdenga možda neće zaštititi sve one koji ga prime i zaštita se s vremenom može smanjiti. Možete ipak dobiti denga groznici od uboda komaraca, uključujući i težak oblik denga bolesti. Morate nastaviti štititi sebe ili svoje dijete od uboda komaraca čak i nakon cijepljenja cjepivom Qdenga.

Trebate se obratiti liječniku nakon cijepljenja ako mislite da biste Vi ili Vaše dijete mogli imati infekciju virusom denge i ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma: visoka vrućica, jaka bol u trbuhi, povraćanje koje ne prolazi, ubrzano disanje, krvarenje desni, umor, nemir i krv u povraćenom sadržaju.

### **Dodatne mjere opreza**

Trebate poduzeti mjere opreza za sprječavanje uboda komaraca. To uključuje uporabu repelenata protiv insekata, nošenje zaštitne odjeće i upotrebu mreža za zaštitu od komaraca.

### **Mlađa djeca**

Djeca mlađa od 4 godine ne smiju primiti cjepivo Qdenga.

### **Drugi lijekovi i Qdenga**

Qdenga se može dati s cjepivom protiv hepatitisa A, cjepivom protiv žute groznice ili cjepivom protiv humanog papilomavirusa u zasebno mjesto injiciranja (drugi dio tijela, obično druga ruka) tijekom istog posjeta.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koja druga cjepiva ili lijekove.

Osobito je važno da kažete liječniku ili ljekarniku ako Vi ili Vaše dijete uzimate bilo što od sljedećeg:

- lijekove koji utječu na prirodnu obranu Vašeg tijela (imunosni sustav) poput visokih doza kortikosteroida ili kemoterapiju. U tom će slučaju liječnik primijeniti cjepivo Qdenga tek 4 tjedna nakon prestanka liječenja. Naime, u protivnom cjepivo Qdenga možda ne bi bilo tako djelotvorno.
- lijekove koji se nazivaju „imunoglobulini“ ili krvne pripravke koji sadrže imunoglobuline, poput krvi ili plazme. U tom će slučaju liječnik primijeniti cjepivo Qdenga tek 6 tjedana nakon prestanka liječenja, a po mogućnosti tek nakon 3 mjeseca. Naime, u protivnom cjepivo Qdenga možda ne bi bilo tako djelotvorno.

### **Trudnoća i dojenje**

Qdenga se ne smije primijeniti ako ste Vi ili Vaša kći trudni ili dojite. Ako Vi ili Vaša kći:

- ste u reproduktivnoj dobi, morate poduzeti nužne mjere opreza kako biste izbjegli trudnoću tijekom mjesec dana nakon cijepljenja cjepivom Qdenga.
- mislite da ste trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije primjene cjepiva Qdenga.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Qdenga malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima u prvim danima nakon cijepljenja.

### **Qdenga sadrži natrij i kalij**

Qdenga sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

Qdenga sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine kalija.

## **3. Kako se primjenjuje Qdenga**

Cjepivo Qdenga daje Vam liječnik ili medicinska sestra kao potkožnu injekciju (supkutana injekcija) u nadlakticu. Ne smije se injicirati u krvnu žilu.

Vi ili Vaše dijete primit ćete 2 injekcije.

Druga injekcija daje se 3 mjeseca nakon prve injekcije.

Nema podataka za osobe starije od 60 godina. Upitajte svog liječnika za savjet je li Vam korisno primiti cjepivo Qdenga.

Cjepivo Qdenga treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

### **Upute za pripremu cjepiva namijenjene za medicinske i zdravstvene radnike nalaze se na kraju ove upute o lijeku.**

#### **Ako Vi ili Vaše dijete propustite injekciju cjepiva Qdenga**

- Ako Vi ili Vaše dijete propustite primiti dogovorenju injekciju, Vaš će liječnik odlučiti kada primijeniti propuštenu injekciju. Važno je da Vi ili Vaše dijete slijedite upute liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre za primjenu sljedeće injekcije.
- Ako zaboravite ili ne možete doći u dogovoren vrijeme, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, Qdenga može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

## **Teška alergijska (anafilaktična) reakcija**

Ako se neki od sljedećih simptoma javi nakon što napustite mjesto gdje ste Vi ili Vaše dijete primili injekciju, **odmah se javite liječniku:**

- otežano disanje
- plava boja jezika ili usana
- osip
- oticanje lica ili grla
- nizak krvni tlak koji uzrokuje omaglicu ili nesvjesticu
- iznenadan i ozbiljan osjećaj slabosti ili nelagode uz pad krvnog tlaka koji uzrokuje omaglicu i gubitak svijesti, ubrzani otkucaji srca povezani s otežanim disanjem.

Ovi znakovi ili simptomi (anafilaktične reakcije) obično se razviju ubrzo nakon primjene injekcije i dok ste Vi ili Vaše dijete još uvjek u ambulanti ili liječničkoj ordinaciji. Također se vrlo rijetko mogu javiti nakon primanja bilo kojeg drugog cjepiva.

Sljedeće nuspojave javile su se tijekom ispitivanja u djece, mladih i odraslih ljudi.

### **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol na mjestu injiciranja
- glavobolja
- bol u mišićima
- crvenilo na mjestu injekcije
- opće loše osjećanje
- slabost
- infekcije nosa ili grla
- vrućica

### **Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- oticanje na mjestu injiciranja
- bol ili upala nosa ili grla
- modrice na mjestu injiciranja
- svrbež na mjestu injiciranja
- upala grla i krajnika
- bol u zglobovima
- bolest nalik gripi

### **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- proljev
- osjećaj mučnine
- bol u želudcu
- povraćanje
- krvarenje na mjestu injiciranja
- osjećaj omamljenosti
- svrbež kože
- kožni osip, uključujući mrlje ili plikove koji svrbe na koži
- koprivnjača
- umor
- promjene boje kože na mjestu injiciranja
- upala dišnih puteva
- curenje iz nosa

### **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- brzo oticanje ispod kože na područjima kao što su lice, grlo, ruke i noge

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- iznenadna, teška alergijska (anafilaktična) reakcija, uz otežano disanje, oticanje, ošamućenost, ubrzane otkucaje srca, znojenje i gubitak svijesti.

### **Dodatne nuspojave u djece u dobi od 4 do 5 godina:**

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjeni apetit
- osjećaj pospanosti
- razdražljivost

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati cjepivo Qdenga**

Cjepivo Qdenga čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Cjepivo Qdenga se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Cjepivo čuvati u vanjskom pakiranju.

Nakon miješanja (rekonstitucije) s priloženim otapalom, Qdenga se mora odmah primijeniti. Ako se ne primjeni odmah, Qdenga se mora primijeniti u roku od 2 sata.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Qdenga sadrži**

- Nakon rekonstitucije, jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Virus denge serotipa 1 (živi, atenuirani)\*:  $\geq 3,3 \log_{10}$  PFU\*\* po dozi

Virus denge serotipa 2 (živi, atenuirani)#:  $\geq 2,7 \log_{10}$  PFU\*\* po dozi

Virus denge serotipa 3 (živi, atenuirani)\*:  $\geq 4,0 \log_{10}$  PFU\*\* po dozi

Virus denge serotipa 4 (živi, atenuirani)\*:  $\geq 4,5 \log_{10}$  PFU\*\* po dozi

\*Proizvedeno u Vero stanicama tehnologijom rekombinantne DNA. Geni površinskih proteina specifičnih za serotip ubaćeni u okosnicu virusa dengue tipa 2. Ovo cjepivo sadrži genetički modificirane organizme (GMO).

#Proizvedeno u Vero stanicama tehnologijom rekombinantne DNA.

\*\*PFU = jedinice koje formiraju plak (engl. *plaque-forming units*)

- Drugi sastojci su:  $\alpha,\alpha$ -trehaloza dihidrat, poloksamer 407, ljudski serumski albumin, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev klorid, voda za injekcije.

### **Kako Qdenga izgleda i sadržaj pakiranja**

Qdenga je prašak i otapalo za otopinu za injekciju. Qdenga dolazi u obliku praška u boćici s jednom dozom i otapala u boćici s jednom dozom.

Prašak i otapalo moraju se pomiješati prije uporabe.

Cjepivo Qdenga prašak i otapalo za otopinu za injekciju dostupno je u pakiranjima od 1 ili 10.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Prašak je bijeli do bjeličasti kompaktni kolačić.

Otapalo (0,22%-tina otopina natrijevog klorida) je bistra, bezbojna tekućina.

Nakon rekonstitucije, Qdenga je bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina, u osnovi bez stranih čestica.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Str. 2  
78467 Konstanz  
Njemačka

#### **Proizvođač**

Takeda GmbH  
Production site Singen  
Robert-Bosch-Str. 8  
78224 Singen  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgija 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  
Tel: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgija NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Česka Republika  
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

**Ελλάδα**  
Takeda ΕΛΛΑΣ A.E.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**  
Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**  
Takeda Francuska SAS  
Tél: +33 1 40 67 33 00  
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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**  
Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**  
Takeda ΕΛΛΑΣ A.E.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**  
Takeda Latvija SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**  
Takeda AS  
Tlf: 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**  
Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800 20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**  
Takeda Pharma sp. z o.o.  
Tel: +48 22 306 24 47  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**  
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 120 1457  
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

**Slovenská republika**  
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**  
Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**  
Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 3333 000 181  
medinfoEMEA@takeda.com

## Ova uputa je zadnji puta revidirana u

### Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

- Kao i kod svih cjepiva koja se primjenjuju injekcijom, uvijek mora biti odmah dostupno odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva Qdenga.
- Cjepivo Qdenga ne smije se miješati s drugim lijekovima ili cjepivima u istoj štrcaljki.
- Qdenga se ni u kom slučaju ne smije primijeniti intravaskularnom injekcijom.
- Imunizaciju treba provesti supkutanom (s.c.) injekcijom, najbolje u deltoidni mišić nadlaktice. Qdenga se ne smije primjenjivati intramuskularnom injekcijom.
- Nakon ili čak prije bilo kojeg cijepljenja može doći do sinkope (nesvjestice) kao psihogenog odgovora na injekciju iglom. Trebaju postojati utvrđene procedure za sprječavanje ozljeda pri padu i zbrinjavanje sinkopnih reakcija.

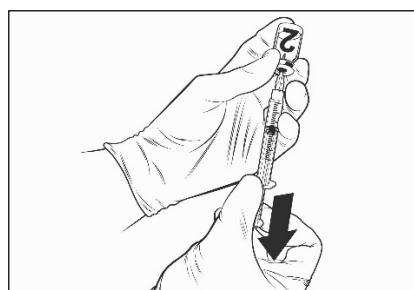
Upute za rekonstituciju cjepiva s otapalom koje se nalazi u boćici:

Qdenga je 2-komponentno cjepivo koje se sastoji od boćice koja sadrži liofilizirano cjepivo i boćice koja sadrži otapalo. Liofilizirano cjepivo mora se rekonstituirati s otapalom prije primjene.

Za rekonstituciju i injektiranje cjepiva Qdenga koristite samo sterilnu štrcaljku. Cjepivo Qdenga ne smije se miješati s drugim cjepivima u istoj štrcaljki.

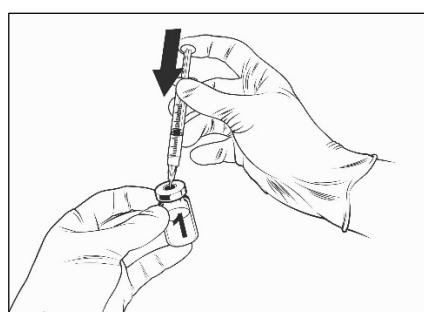
Za rekonstituciju upotrebljavajte samo otapalo (0,22%-tna otopina natrijevog klorida) isporučeno uz cjepivo jer ne sadrži konzervanse ni druge antivirusne tvari. Treba izbjegavati doticaj s konzervansima, antisepticima, deterdžentima i drugim antivirusnim tvarima jer one mogu inaktivirati cjepivo.

Izvadite cjepivo i boćice s otapalom iz hladnjaka i ostavite na sobnoj temperaturi približno 15 minuta.



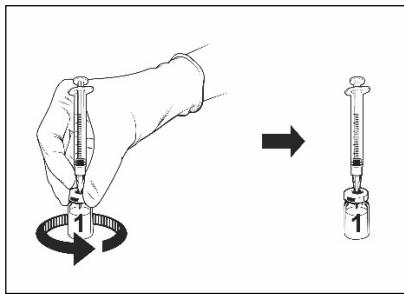
**Boćica s otapalom**

- Skinite kapice s obje boćice i očistite površinu čepova na vrhu boćica vatom natopljenom alkoholom.
- Na sterilnu štrcaljku od 1 ml pričvrstite sterilnu iglu i umetnite iglu u boćicu s otapalom. Preporučena igla je 23G.
- Polako pritisnite klip u potpunosti prema dolje.
- Okrenite boćicu naopako, izvucite cijelokupni sadržaj boćice i nastavite izvlačiti klip do 0,75 ml. Unutar štrcaljke treba se vidjeti mjehurić.
- Okrenite štrcaljku kako biste doveli mjehurić do klipa.



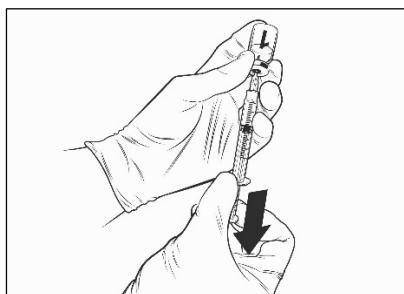
**Boćica s liofiliziranim cjepivom**

- Umetnute iglu sa štrcaljkom u boćicu s liofiliziranim cjepivom.
- Usmjerite protok otapala prema stijenki boćice dok polako pritišćete klip kako biste smanjili mogućnost stvaranja mjehurića.



### Rekonstituirano cjepivo

Nakon rekonstitucije, dobivena otopina treba biti bistra, bezbojna do bijelo žuta i u osnovi bez stranih čestica. Bacite cjepivo ako sadrži čestice i/ili ako se čini da je promijenilo boju.



### Rekonstituirano cjepivo

- Maknite prst s klipa i, držeći je na ravnoj površini, nježno vrtite bočicu u oba smjera zajedno s iglom i štrcaljkom.
- **NEMOJTE TRESTI.** U rekonstituiranom cjepivu mogu se stvoriti pjena i mjehurići.
- Ostavite bočicu sa štrcaljkom neko vrijeme dok otopina ne postane bistra. To traje oko 30 – 60 sekundi.

- Izvucite cijeli volumen rekonstituirane otopine cjepiva Qdenga istom štrcaljkom sve dok se u štrcaljki ne pojavi mjehurić zraka.
- Izvucite iglu iz bočice.
- Držite štrcaljku igлом prema gore, lupkajte o stijenu štrcaljke kako biste doveli mjehurić zraka na vrh, skinite i bacite pričvršćenu iglu i zamijenite je novom sterilnom iglom, istisnite mjehurić zraka dok se na vrhu igle ne stvori kapljica tekućine. Preporučena igla je 25G 16 mm.
- Cjepivo Qdenga spremno je za primjenu supkutanom injekcijom.

Cjepivo Qdenga treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je u trajanju od 2 sata na sobnoj temperaturi (do 32,5 °C) od trenutka rekonstitucije boćice cjepiva. Nakon tog razdoblja, cjepivo se mora baciti. Nemojte ga враћати u hladnjak. S mikrobiološkog stajališta cjepivo Qdenga treba odmah primijeniti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom uporabe odgovornost su korisnika.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

### **Qdenga prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki četverovalentno cjepivo protiv denge (živo, atenuirano)**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vi ili Vaše dijete primite cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u Vas ili Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj upoti:**

1. Što je Qdenga i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo Qdenga
3. Kako se primjenjuje Qdenga
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati cjepivo Qdenga
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Qdenga i za što se koristi**

Qdenga je cjepivo. Koristi se kako bi Vas ili Vaše dijete pomoglo zaštiti od denge. Denga je bolest uzrokovana serotipovima 1, 2, 3 i 4 virusa denga. Qdenga sadrži oslabljene verzije ova 4 serotipa virusa denga, tako da ne može uzrokovati bolest denga.

Qdenga se daje odraslim osobama, mladim osobama i djeci (od 4 godine i starijima).

Cjepivo Qdenga treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

#### **Kako djeluje cjepivo**

Qdenga potiče prirodnu obranu tijela (imunosni sustav). To štiti od virusa koji uzrokuju dengu ako tijelo u budućnosti bude izloženo tim virusima.

#### **Što je denga**

Denga je uzrokovana virusom.

- Virus šire komarci (*Aedes komarci*).
- Ako komarac ubode nekoga s dengom, može prenijeti virus na sljedeće osobe koje ubode.

Denga se ne prenosi izravno s osobe na osobu.

Znakovi denge uključuju vrućicu, glavobolju, bol iza očiju, bol u mišićima i zglobovima, mučninu ili povraćanje, otečene žljezde ili kožni osip. Znakovi denge obično traju 2 do 7 dana. Također možete biti zaraženi virusom denga, ali ne pokazivati znakove bolesti.

Ponekad denga može biti toliko teška da Vi ili Vaše dijete morate ići u bolnicu, a u rijetkim slučajevima može uzrokovati smrt. Teška denga može uzrokovati visoku vrućicu i bilo što od sljedećeg: jaku bol u trbuhi, dugotrajno povraćanje, ubrzano disanje, teško krvarenje, krvarenje u želudcu, krvarenje desni, umor, nemir, komu, napadaje i zatajivanje organa.

## **2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo Qdenga**

Kako bi se sa sigurnošću utvrdilo da je cjepivo Qdenga prikladno za Vas ili Vaše dijete, važno je da kažete svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako se bilo koji od sljedećih navoda odnosi na Vas ili Vaše dijete. Ako nešto od navedenog ne razumijete, zamolite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestrnu da Vam objasne.

### **Vi ili Vaše dijete ne smijete primiti cjepivo Qdenga**

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak cjepiva Qdenga (naveden u dijelu 6.).
- ako ste imali alergijsku reakciju nakon prethodne primjene cjepiva Qdenga. Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati osip koji svrbi, nedostatak zraka te oticanje lica i jezika.
- ako imate slab imunosni sustav (prirodnu obranu tijela). To može biti posljedica genskog poremećaja ili HIV infekcije.
- ako uzimate lijek koji utječe na imunosni sustav (kao što su visoke doze kortikosteroida ili kemoterapija). Liječnik će Vam dati cjepivo Qdenga tek nakon 4 tjedna od prestanka liječenja ovim lijekom.
- ako ste trudni ili dojite.

**Ne smijete primiti cjepivo Qdenga ako se bilo što od navedenog primjenjuje na Vas.**

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestrnu prije primjene cjepiva Qdenga ako Vi ili Vaše dijete:

- imate infekciju s vrućicom. Možda će biti potrebno odgoditi cijepljenje do oporavka.
- ste ikada imali zdravstvenih tegoba nakon cijepljenja. Vaš će liječnik pažljivo razmotriti rizike i koristi cijepljenja.
- ste se ikada onesvijestili zbog injekcije. Nakon ili čak prije bilo koje injekcije iglom može doći do omaglice, nesvjestice, a ponekad i pada (najčešće u mlađih ljudi).

### **Važne informacije o pruženoj zaštiti**

Kao i sva cjepiva, Qdenga možda neće zaštititi sve one koji ga prime i zaštita se s vremenom može smanjiti. Možete ipak dobiti denga groznicu od uboda komaraca, uključujući i težak oblik denga bolesti. Morate nastaviti štititi sebe ili svoje dijete od uboda komaraca čak i nakon cijepljenja cjepivom Qdenga.

Trebate se obratiti liječniku nakon cijepljenja ako mislite da biste Vi ili Vaše dijete mogli imati infekciju virusom denge i ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma: visoka vrućica, jaka bol u trbuhi, povraćanje koje ne prolazi, ubrzano disanje, krvarenje desni, umor, nemir i krv u povraćenom sadržaju.

### **Dodatne mjere opreza**

Trebate poduzeti mjere opreza za sprječavanje uboda komaraca. To uključuje uporabu repelenata protiv insekata, nošenje zaštitne odjeće i upotrebu mreža za zaštitu od komaraca.

### **Mlađa djeca**

Djeca mlađa od 4 godine ne smiju primiti cjepivo Qdenga.

### **Drugi lijekovi i Qdenga**

Qdenga se može dati s cjepivom protiv hepatitisa A, cjepivom protiv žute groznice ili cjepivom protiv humanog papilomavirusa u zasebno mjesto injiciranja (drugi dio tijela, obično druga ruka) tijekom istog posjeta.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koja druga cjepiva ili lijekove.

Osobito je važno da kažete liječniku ili ljekarniku ako Vi ili Vaše dijete uzimate bilo što od sljedećeg:

- lijekove koji utječu na prirodnu obranu Vašeg tijela (imunosni sustav) poput visokih doza kortikosteroida ili kemoterapiju. U tom će slučaju liječnik primijeniti cjepivo Qdenga tek 4 tjedna nakon prestanka liječenja. Naime, u protivnom cjepivo Qdenga možda ne bi bilo tako djelotvorno.
- lijekove koji se nazivaju „imunoglobulini“ ili krvne pripravke koji sadrže imunoglobuline, poput krvi ili plazme. U tom će slučaju liječnik primijeniti cjepivo Qdenga tek 6 tjedana nakon prestanka liječenja, a po mogućnosti tek nakon 3 mjeseca. Naime, u protivnom cjepivo Qdenga možda ne bi bilo tako djelotvorno.

### **Trudnoća i dojenje**

Qdenga se ne smije primijeniti ako ste Vi ili Vaša kći trudni ili dojite. Ako Vi ili Vaša kći:

- ste u reproduktivnoj dobi, morate poduzeti nužne mjere opreza kako biste izbjegli trudnoću tijekom mjesec dana nakon cijepljenja cjepivom Qdenga.
- mislite da ste trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije primjene cjepiva Qdenga.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Qdenga malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima u prvim danima nakon cijepljenja.

### **Qdenga sadrži natrij i kalij**

Qdenga sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

Qdenga sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine kalija.

## **3. Kako se primjenjuje Qdenga**

Cjepivo Qdenga daje Vam liječnik ili medicinska sestra kao potkožnu injekciju (supkutana injekcija) u nadlakticu. Ne smije se injicirati u krvnu žilu.

Vi ili Vaše dijete primit ćete 2 injekcije.

Druga injekcija daje se 3 mjeseca nakon prve injekcije.

Nema podataka za osobe starije od 60 godina. Upitajte svog liječnika za savjet je li Vam korisno primiti cjepivo Qdenga.

Cjepivo Qdenga treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

### **Upute za pripremu cjepiva namijenjene za medicinske i zdravstvene radnike nalaze se na kraju ove upute o lijeku.**

#### **Ako Vi ili Vaše dijete propustite injekciju cjepiva Qdenga**

- Ako Vi ili Vaše dijete propustite primiti dogovorenju injekciju, Vaš će liječnik odlučiti kada primijeniti propuštenu injekciju. Važno je da Vi ili Vaše dijete slijedite upute liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre za primjenu sljedeće injekcije.
- Ako zaboravite ili ne možete doći u dogovoren vrijeme, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, Qdenga može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

## **Teška alergijska (anafilaktična) reakcija**

Ako se neki od sljedećih simptoma javi nakon što napustite mjesto gdje ste Vi ili Vaše dijete primili injekciju, **odmah se javite liječniku:**

- otežano disanje
- plava boja jezika ili usana
- osip
- oticanje lica ili grla
- nizak krvni tlak koji uzrokuje omaglicu ili nesvjesticu
- iznenadan i ozbiljan osjećaj slabosti ili nelagode uz pad krvnog tlaka koji uzrokuje omaglicu i gubitak svijesti, ubrzani otkucaji srca povezani s otežanim disanjem.

Ovi znakovi ili simptomi (anafilaktične reakcije) obično se razviju ubrzo nakon primjene injekcije i dok ste Vi ili Vaše dijete još uvjek u ambulanti ili liječničkoj ordinaciji. Također se vrlo rijetko mogu javiti nakon primanja bilo kojeg drugog cjepiva.

Sljedeće nuspojave javile su se tijekom ispitivanja u djece, mladih i odraslih ljudi.

### **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol na mjestu injiciranja
- glavobolja
- bol u mišićima
- crvenilo na mjestu injekcije
- opće loše osjećanje
- slabost
- infekcije nosa ili grla
- vrućica

### **Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- oticanje na mjestu injiciranja
- bol ili upala nosa ili grla
- modrice na mjestu injiciranja
- svrbež na mjestu injiciranja
- upala grla i krajnika
- bol u zglobovima
- bolest nalik gripi

### **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- proljev
- osjećaj mučnine
- bol u želudcu
- povraćanje
- krvarenje na mjestu injiciranja
- osjećaj omamljenosti
- svrbež kože
- kožni osip, uključujući mrlje ili plikove koji svrbe na koži
- koprivnjača
- umor
- promjene boje kože na mjestu injiciranja
- upala dišnih puteva
- curenje iz nosa

### **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- brzo oticanje ispod kože na područjima kao što su lice, grlo, ruke i noge

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- iznenadna, teška alergijska (anafilaktična) reakcija, uz otežano disanje, oticanje, ošamućenost, ubrzane otkucaje srca, znojenje i gubitak svijesti.

### **Dodatne nuspojave u djece u dobi od 4 do 5 godina:**

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjeni apetit
- osjećaj pospanosti
- razdražljivost

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati cjepivo Qdenga**

Cjepivo Qdenga čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Cjepivo Qdenga se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Cjepivo čuvati u vanjskom pakiranju.

Nakon miješanja (rekonstitucije) s priloženim otapalom, Qdenga se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, Qdenga se mora primijeniti u roku od 2 sata.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Qdenga sadrži**

- Nakon rekonstitucije, jedna doza (0,5 ml) sadrži:  
Virus denge serotipa 1 (živi, atenuirani)\*:  $\geq 3,3 \log_{10} \text{PFU}^{**}$  po dozi  
Virus denge serotipa 2 (živi, atenuirani)#:  $\geq 2,7 \log_{10} \text{PFU}^{**}$  po dozi  
Virus denge serotipa 3 (živi, atenuirani)\*:  $\geq 4,0 \log_{10} \text{PFU}^{**}$  po dozi  
Virus denge serotipa 4 (živi, atenuirani)\*:  $\geq 4,5 \log_{10} \text{PFU}^{**}$  po dozi

\*Proizvedeno u Vero stanicama tehnologijom rekombinantne DNA. Geni površinskih proteina specifičnih za serotip ubaćeni u okosnicu virusa denge tipa 2. Ovo cjepivo sadrži genetički modificirane organizme (GMO).

#Proizvedeno u Vero stanicama tehnologijom rekombinantne DNA.

\*\*PFU = jedinice koje formiraju plak (engl. *plaque-forming units*)

- Drugi sastojci su:  $\alpha,\alpha$ -trehaloza dihidrat, poloksamer 407, ljudski serumski albumin, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev klorid, voda za injekcije.

### **Kako Qdenga izgleda i sadržaj pakiranja**

Qdenga je prašak i otapalo za otopinu za injekciju. Qdenga dolazi u obliku praška u bočici s jednom dozom i otapala u napunjenoj štrcaljki s 2 zasebne igle ili bez igle.

Prašak i otapalo moraju se pomiješati prije uporabe.

Cjepivo Qdenga prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki dostupno je u pakiranjima od 1 ili 5.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Prašak je bijeli do bjeličasti kompaktni kolačić.

Otapalo (0,22%-tna otopina natrijevog klorida) je bistra, bezbojna tekućina.

Nakon rekonstitucije, Qdenga je bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina, u osnovi bez stranih čestica.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Str. 2  
78467 Konstanz  
Njemačka

#### **Proizvođač**

Takeda GmbH  
Mjesto proizvodnje Singen  
Robert-Bosch-Str. 8  
78224 Singen  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgija 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  
Tel: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgija NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Češka Republika 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

#### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ A.E.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda Francuska SAS  
Tél: +33 1 40 67 33 00  
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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda ΕΛΛΑΣ A.E.  
Τηλ: +30 2106387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvija SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800 20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma sp. z o.o.  
Tel: +48 22 306 24 47  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 120 1457  
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

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 3333 000 181  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u****Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

## **Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

- Kao i kod svih cjepiva koja se primjenjuju injekcijom, uvijek mora biti odmah dostupno odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva Qdenga.
- Cjepivo Qdenga ne smije se miješati s drugim lijekovima ili cjepivima u istoj štrcaljki.
- Qdenga se ni u kom slučaju ne smije primijeniti intravaskularnom injekcijom.
- Imunizaciju treba provesti supkutanom (s.c.) injekcijom, najbolje u deltoidni mišić nadlaktice. Qdenga se ne smije primjenjivati intramuskularnom injekcijom.
- Nakon ili čak prije bilo kojeg cijepljenja može doći do sinkope (nesvjestice) kao psihogenog odgovora na injekciju iglom. Trebaju postojati utvrđene procedure za sprječavanje ozljeda pri padu i zbrinjavanje sinkopnih reakcija.

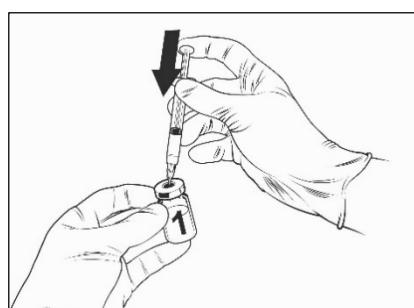
### Upute za rekonstituciju cjepiva s otapalom koje se nalazi u napunjenoj štrcaljki:

Qdenga je 2-komponentno cjepivo koje se sastoji od boćice koja sadrži liofilizirano cjepivo i otapala koje se nalazi u napunjenoj štrcaljki. Liofilizirano cjepivo mora se rekonstituirati s otapalom prije primjene.

Cjepivo Qdenga ne smije se miješati s drugim cjepivima u istoj štrcaljki.

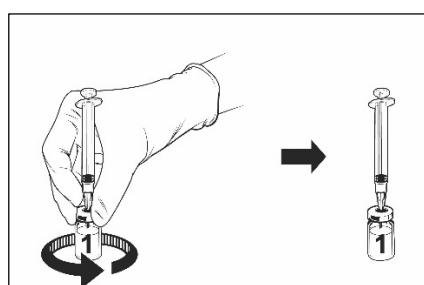
Za rekonstituciju upotrebljavajte samo otapalo (0,22%-tna otopina natrijevog klorida) u napunjenoj štrcaljki isporučeno uz cjepivo jer ne sadrži konzervanse ni druge antivirusne tvari. Treba izbjegavati doticaj s konzervansima, antisepticima, deterdžentima i drugim antivirusnim tvarima jer one mogu inaktivirati cjepivo.

Izvadite boćicu cjepiva i napunjenu štrcaljku s otapalom iz hladnjaka i stavite na sobnu temperaturu oko 15 minuta.



**Boćica s liofiliziranim cjepivom**

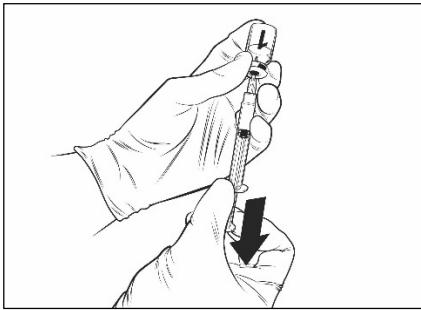
- Skinite kapicu s boćice cjepiva i očistite površinu čepa na vrhu boćice vatom natopljenom alkoholom.
- Pričvrstite sterilnu iglu na napunjenu štrcaljku i umetnite iglu u boćicu cjepiva. Preporučena igla je 23G.
- Usmjerite protok otapala prema stijenki boćice dok polako pritišćete klip kako biste smanjili mogućnost stvaranja mjehurića.



**Rekonstituirano cjepivo**

- Maknite prst s klipa i, držeći je na ravnoj površini, nježno vrtite boćicu u oba smjera zajedno s iglom i štrcaljkom.
- NEMOJTE TRESTI. U rekonstituiranom cjepivu mogu se stvoriti pjena i mjehurići.
- Ostavite boćicu sa štrcaljkom neko vrijeme dok otopina ne postane bistra. To traje oko 30 – 60 sekundi.

Nakon rekonstitucije, dobivena otopina treba biti bistra, bezbojna do bijedo žuta i u osnovi bez stranih čestica. Bacite cjepivo ako sadrži čestice i/ili ako se čini da je promijenilo boju.



**Rekonstituirano cjepivo**

- Izvucite cijeli volumen rekonstituirane otopine cjepiva Qdenga istom štrcaljkom sve dok se u štrcaljki ne pojavi mjeđurić zraka.
- Izvucite iglu iz boćice.
- Držite štrcaljku iglom prema gore, lupkajte o stijenu štrcaljke kako biste doveli mjeđurić zraka na vrh, skinite i bacite pričvršćenu iglu i zamjenite je novom sterilnom iglom, istisnite mjeđurić zraka dok se na vrhu igle ne stvori kapljica tekućine. Preporučena igla je 25G 16 mm.
- Cjepivo Qdenga spremno je za primjenu supkutanom injekcijom.

Cjepivo Qdenga treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je u trajanju od 2 sata na sobnoj temperaturi (do 32,5 °C) od trenutka rekonstitucije boćice cjepiva. Nakon tog razdoblja, cjepivo se mora baciti. Nemojte ga vraćati u hladnjak. S mikrobiološkog stajališta cjepivo Qdenga treba odmah primijeniti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom uporabe odgovornost su korisnika.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.