Dette dokumentet er den godkjente produktinformasjonen for QDENGA. Endringer siden forrige prosedyre som påvirker produktinformasjonen (EMEA/H/C/005155/WS2695) er uthevet.

Mer informasjon finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/qdenga>

**VEDLEGG I**

# PREPARATOMTALE

BT_1000x858pxDette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Qdenga pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Qdenga pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Tetravalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket)

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Etter rekonstituering inneholder én dose (0,5 ml):

Dengue virus serotype 1 (levende, svekket)\*: ≥3,3 log10 PFU\*\*/dose

Dengue virus serotype 2 (levende, svekket)#: ≥2,7 log10 PFU\*\*/dose

Dengue virus serotype 3 (levende, svekket)\*: ≥4,0 log10 PFU\*\*/dose

Dengue virus serotype 4 (levende, svekket)\*: ≥4,5 log10 PFU\*\*/dose

\*Produsert i Vero-celler ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi. Type 2 denguevirus modifisert med gener som koder for serotypespesifikke overflateproteiner. Dette produktet inneholder genetisk modifiserte organismer (GMO-er).

#Produsert i Vero-celler ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi

\*\*PFU = Plakkdannende enheter

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

**3. LEGEMIDDELFORM**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Før rekonstituering er vaksinen et hvitt-til-off-white-farget frysetørket pulver (kompakt kake).

Væsken er en klar, fargeløs oppløsning.

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1 Indikasjoner**

Qdenga er indisert for forebygging av denguefeber hos personer fra 4 år.

Bruk av Qdenga skal være i henhold til offentlige anbefalinger.

**4.2** **Dosering og administrasjonsmåte**

Dosering

*Personer fra 4 år*

Qdenga skal administreres som én dose på 0,5 ml i henhold til en to-dose-plan (0 og 3 måneder).

Behovet for en boosterdose har ikke blitt fastsatt.

*Annen pediatrisk populasjon (barn <4 år)*

Sikkerhet og effekt av Qdenga hos barn under 4 år har ennå ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

*Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre personer >60 år. Se pkt. 4.4.

Administrasjonsmåte

Etter fullstendig rekonstituering av den lyofiliserte vaksinen med oppløsningen, skal Qdenga administreres med subkutan injeksjon, fortrinnsvis i overarmen i området ved deltamuskelen.

Qdenga må ikke injiseres intravaskulært, intradermalt eller intramuskulært.

Vaksinen skal ikke blandes i samme sprøyte som andre vaksiner eller legemidler.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av Qdenga før administrasjon, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikasjoner**

* Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. eller overfølsomhet etter en tidligere dose med Qdenga.
* Personer med medfødt eller ervervet immunsvikt, inkludert immunsuppressive terapier som kjemoterapi eller høye doser med systemiske kortikosteroider (f.eks. 20 mg/dag eller 2 mg/kg kroppsvekt/dag med prednison i to uker eller mer) innen fire uker før vaksinasjon, som med andre levende svekkede vaksiner.
* Personer med symptomatisk hiv-infeksjon eller asymptomatisk hiv-infeksjon når ledsaget av bevis på svekket immunfunksjon.
* Gravide kvinner (se pkt. 4.6).
* Ammende kvinner (se pkt. 4.6).

**4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

*Anafylaksi*

Anafylaksi har blitt rapportert hos personer som har fått Qdenga. Som med alle injiserbare vaksiner, må egnet medisinsk behandling og overvåking alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk reaksjon etter vaksinering.

*Gjennomgang av medisinsk historie*

En gjennomgang av personens medisinske historikk (spesielt når det gjelder tidligere vaksinering og mulige bivirkninger som oppsto etter vaksinering) skal gjøres før vaksinering.

*Samtidig sykdom*

Vaksinering med Qdenga skal utsettes hos pasienter som lider av en akutt, alvorlig febril sykdom. Tilstedeværelsen av en mindre infeksjon, som f.eks. en forkjølelse, skal ikke føre til utsettelse av vaksinering.

*Begrensninger i vaksinens effekt*

En beskyttende immunrespons med Qdenga blir kanskje ikke fremkalt i alle vaksiner mot alle serotyper av dengue virus, og kan avta over tid (se pkt. 5.1). Det er på nåværende tidspunkt ukjent om en mangel på beskyttelse kan føre til økt alvorlighetsgrad av dengue. Det anbefales å fortsette personlige beskyttelsestiltak mot myggstikk etter vaksinering. Enkeltpersoner skal søke medisinsk behandling hvis de utvikler symptomer på denguefeber.

Det finnes ingen tilgjengelige data om bruk av Qdenga blant personer over 60 år, og begrensede data om pasienter med kroniske sykdommer.

*Angstrelaterte reaksjoner*

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilasjon eller stressrelaterte reaksjoner kan forekomme i forbindelse med vaksinasjon som en psykogen respons på nåleinjeksjonen. Det er viktig at forholdsregler er på plass for å unngå skade fra besvimelse.

*Fertile kvinner*

Som med andre levende svekkede vaksiner, må kvinner som kan bli gravide unngå graviditet i minst én måned etter vaksinering (se pkt. 4.6 og 4.3).

*Annet*

Qdenga må ikke administreres via intravaskulær, intradermal eller intramuskulær injeksjon.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt»

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) i hver doseenhet, det vil si så godt som «kalium-fritt».

**4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

For pasienter som mottar behandling med immunoglobuliner eller blodprodukter som inneholder immunoglobuliner, som f.eks. blod eller plasma, anbefales det å vente i minst 6 uker og fortrinnsvis 3 måneder, etter at behandlingen er ferdig, før man administrerer Qdenga, for å unngå nøytralisering av de svekkede virusene som vaksinen inneholder.

Qdenga skal ikke administreres til pasienter som mottar immunosuppressive behandlinger som kjemoterapi eller høye doser med systemiske kortikosteroider innen 4 uker før vaksinering (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk med andre vaksiner

Hvis Qdenga skal gis samtidig som annen injiserbar vaksine, må vaksinene alltid administreres på forskjellige injeksjonssteder.

Qdenga kan administreres samtidig som en hepatitt A-vaksine*.* Samtidig administrering har blitt studert hos voksne.

Qdenga kan administreres samtidig som en gulfebervaksine. I en klinisk studie som involverte ca. 300 voksne pasienter som mottok Qdenga samtidig med gulfeber 17D-vaksine, var det ingen effekt på serobeskyttelsesnivået for gulfeber. Dengue-antistoffresponsen ble redusert som følge av en samtidig administrasjon av Qdenga og gulfeber 17D-vaksine. Den kliniske signifikansen av dette funnet er ukjent.

Qdenga kan administreres samtidig med en humant papillomavirus (HPV)-vaksine (se pkt. 5.1).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide, skal unngå graviditet i minst én måned etter vaksinering. Kvinner som har tenkt å bli gravide, skal anbefales å utsette vaksinering(se pkt. 4.4 og 4.3).

Graviditet

Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Det er en begrenset mengde data på bruk av Qdenga hos gravide kvinner. Disse dataene er ikke tilstrekkelig for å konkludere på fravær av potensielle effekter av Qdenga på graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel og barselutvikling.

Qdenga er en levende svekket vaksine, derfor er Qdenga kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om Qdenga skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Qdenga er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Ingen spesifikke studier er utført på fruktbarhet hos mennesker.

**4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Qdenga har mindre påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

* 1. **Uønskede bivirkninger**

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier var de oftest rapporterte reaksjonene hos pasienter fra 4 til 60 år, smerter på injeksjonsstedet (50 %), hodepine (35 %), myalgi (31 %), erytem på injeksjonsstedet (27 %), ubehag (24 %), asteni (20 %) og feber (11 %).

Bivirkninger som forekom vanligvis i løpet av to dager etter injeksjonen, var milde til moderate i alvorlighet, hadde kort varighet (1 til 3 dager) og var mindre hyppige etter den andre injeksjonen med Qdenga enn etter den første injeksjonen.

Vaksineviremi

I den kliniske studien DEN-205 ble forbigående vaksineviremi observert etter vaksinasjon med Qdenga hos 49 % av studiedeltakerne som ikke hadde blitt infisert med dengue før og i 16 % av studiedeltakerne som hadde blitt infisert med dengue før. Vaksineviremi startet vanligvis den andre uken etter den første injeksjonen og hadde en gjennomsnittlig varighet på fire dager. Vaksineviremi var forbundet med forbigående, milde til moderate symptomer som hodepine, artralgi, myalgi og utslett hos noen pasienter. Vaksinevirusemi ble sjelden påvist etter den andre dosen.

Diagnostiske tester for denguefeber kan være positive under vaksineviremi og kan ikke brukes til å skille vaksineviremi fra villtype-dengue-infeksjon.

Bivirkningstabell

Bivirkninger knyttet til Qdenga innhentet fra kliniske studier og rfaring etter markedsføring vises under (**Tabell 1**).

Sikkerhetsprofilen som presenteres under er basert på data generert i placebokontrollerte kliniske studier og erfaringer etter markedsføring. En samlet analyse av kliniske studier omfattet 14 627 studiedeltakere i alderen 4 til 60 år (13 839 barn og 788 voksne) som har blitt vaksinert med Qdenga. Dette inkluderte en reaktogenisitet-undergruppe på 3 830 deltakere (3 042 barn og 788 voksne).

Rapporterte bivirkninger er opplistet i henhold til følgende frekvenskategorier:

Svært vanlige: ≥1/10

Vanlige: ≥1/100 til <1/10

Mindre vanlige: ≥1/1 000 til <1/100

Sjeldne: ≥1/10 000 til <1/1 000

Svært sjeldne: <1/10 000

Ikke kjent: kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

**Tabell 1: Bivirkninger fra kliniske studier (alder 4 til 60 år) og erfaring etter markedsføring (alder 4 år og eldre)**

| **MedDRA organklassesystem** | **Hyppighet** | **Bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Svært vanlige | Øvre luftveisinfeksjona |
| Vanlige | Nasofaryngitt  Faryngotonsillittb |
| Mindre vanlige | Bronkitt  Rhinitt |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Svært sjeldne | Trombocytopenic |
| Forstyrrelser i immunsystemet | Ikke kjent | Anafylaktisk reaksjon, inkludert anafylaktisk sjokkc |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Svært vanlige | Redusert matlystd |
| Psykiatriske lidelser | Svært vanlige | Irritabilitetd |
| Nevrologiske sykdommer | Svært vanlige | Hodepine  Somnolensd |
| Mindre vanlige | Svimmelhet |
| Gastrointestinale sykdommer | Mindre vanlige | Diaré  Kvalme  Magesmerter  Oppkast |
| Hud- og underhudssykdommer | Mindre vanlige | Utslette  Kløef  Urtikaria |
| Sjeldne | Petekkierc |
| Svært sjeldne | Angioødem |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Svært vanlige | Myalgi |
| Vanlige | Artralgi |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Svært vanlige | Smerter på injeksjonsstedet  Erytem på injeksjonsstedet  Sykdomsfølelse  Asteni  Feber |
| Vanlige | Hevelse på injeksjonsstedet  Blåmerkerf på injeksjonsstedet  Kløef på injeksjonsstedet  Influensalignende sykdom |
| Mindre vanlige | Blødning på injeksjonsstedet f  Fatiguef  Misfarging av injeksjonsstedetf |

a Inkluderer øvre luftveisinfeksjon og virusinfeksjon i øvre luftveier

b Inkluderer faryngotonsillitt og tonsillitt

c Bivirkninger observert etter markedsføring

d Rapportert hos barn under seks år i kliniske studier

e Inkluderer utslett, virusutslett, makulopapulært utslett, pruritisk utslett

f Rapportert hos voksne i kliniske studier

Pediatrisk populasjon

*Pediatriske data hos pasienter som er 4 til 17 år*

Samlet sikkerhetsdata fra kliniske studier er tilgjengelig for 13 839 barn (9 210 år 4 til 11 år og 4 629 år 12 til 17 år). Dette inkluderer reaksjonsdata innsamlet hos 3 042 barn (1 865 i alderen 4 til 11 år og 1 177 i alderen 12 til 17 år).

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn var hovedsakelig konsistente med de hos voksne. Bivirkninger som var rapportert oftere hos barn enn hos voksne var feber (11 % mot 3 %), øvre luftveisinfeksjon (11 % mot 3 %), nasofaryngitt (6 % mot 0,6 %), farnogotonsillitt (2 % mot 0,3 %) og influensalignende sykdom (1 % mot 0,1 %). Bivirkninger rapportert mindre vanlig hos barn enn hos voksne var erytem på injeksjonsstedet (2 % mot 27 %), kvalme (0,03 % mot 0,8 %) og artralgi (0,03 % mot 1 %).

Følgende reaksjoner ble samlet inn hos 357 barn under seks år som var vaksinert med Qdenga:

nedsatt appetitt (17 %), somnolens (13 %) og irritabilitet (12 %).

*Pediatriske data hos pasienter under fire år, dvs. utenfor aldersindikasjonen*

Reaktogenisitet hos pasienter under fire år ble vurdert hos 78 pasienter som fikk minst én dose med Qdenga hvorav 13 personer mottok det angitte 2-doseregimet. Reaksjoner som ble rapportert med svært vanligee frekvenser var irritabilitet (25 %), feber (17 %), smerter på injeksjonsstedet (17 %) og tap av appetitt (15 %). Somnolens (8 %) og erytem på injeksjonsstedet (3 %) ble rapportert med vanlige frekvenser. Hevelse på injeksjonsstedet ble ikke observert hos pasienter under fire år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

**4.9 Overdosering**

Ingen tilfeller av overdosering er rapportert.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BX04

Virkningsmekanisme

Qdenga inneholder levende svekkede denguevirus. Den primære virkningsmekanismen til Qdenga er å replikere lokalt og fremkalle humorale og cellulære immunresponser mot de fire dengue virusserotypene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske effekten av Qdenga ble vurdert i studien DEN-301, en pivotal fase 3, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie utført i fem land i Latin-Amerika (Brasil, Colombia, Den Dominikanske republikk, Nicaragua, Panama) og tre land i Asia (Sri Lanka, Thailand, Filippinene). Totalt 20 099 barn i alderen 4 til 16 år ble randomisert (2:1-forhold) for å få Qdenga eller placebo, uavhengig av tidligere dengue-infeksjon.

Effekten ble vurdert ved bruk av aktiv overvåking på tvers av hele studievarigheten. Alle pasienter med febersykdom (definert som feber ≥ 38 °C på to av tre påfølgende dager) måtte besøke studiestedet for å bli evaluert for denguefeber av utprøver. Pasienter/verger ble minnet om dette kravet minst ukentlig for å maksimere påvisningen av alle symptomatiske virologisk bekreftede dengue (VCD)-tilfeller. Feberepisoder ble bekreftet av en validert, kvantitativ dengue RT-PCT for å finne spesifikke dengue-serotyper.

*Kliniske effektdata for pasienter som er 4 til 16 år gamle*

Vaccine Efficacy (VE)-resultatene, i henhold til det primære endepunktet (VCD-feber som oppstår fra 30 dager til 12 måneder etter den andre vaksinasjonen), vises i **Tabell 2**. Gjennomsnittsalderen for populasjonen per protokollstudie var 9,6 år (standardavvik på 3,5 år) med 12,7 % pasienter i aldersgruppene 4–5 år, 55,2 % i 6–11 år og 32,1 % i aldersgruppene 12–16 år. Av disse var 46,5 % i Asia og 53,5 % i Latin-Amerika, 49,5 % var kvinner og 50,5 % var menn. Dengue-serostatus ved baseline (før første injeksjon) ble vurdert hos alle pasientene via mikronøytraliseringstest (MNT50) for å tillate Vaccine Efficacy (VE)-vurdering ved baseline-serostatus. Baseline dengue-seronegativitetsnivå for den generelle per-protokollpopulasjonen var 27,7 %.

**Tabell 2:** **Vaksineeffekt i forebygging av VCD-feber forårsaket av hvilken som helst serotype fra 30 dager til 12 måneder etter andre vaksinasjon i studien DEN-301 (per protokollsett)a**

|  | **Qdenga N = 12 700b** | **Placebo N = 6 316b** |
| --- | --- | --- |
| VCD-feber, n (%) | 61 (0,5) | 149 (2,4) |
| Vaksineeffekt (95 % CI) (%) | 80,2 (73,3, 85,3) | |
| p-verdi | <0,001 | |

CI: konfidensintervall; n: antall pasienter med feber; VCD: virologisk bekreftet dengue

a Den primære analysen av effektdata var basert på per protokollsett, som besto av alle randomiserte forsøkspersoner som ikke hadde noen store protokollbrudd, inkludert å ikke motta begge doser av riktig tildeling av Qdenga eller placebo

b Antall evaluerte pasienter

VE-resultater i henhold til de sekundære endepunktene, forebygging av sykehusinnleggelse på grunn av VCD-feber, forebygging av VCD-feber ved serostatus, etter serotype og forebygging av alvorlig VCD-feber er vist i **Tabell 3**. For alvorlig VCD-feber ble to typer endepunkter vurdert: klinisk alvorlige VCD-tilfeller og VCD-tilfeller som oppfylte WHO-kriteriene for 1997 for Dengue Haemorrhagic Fever (DHF). Kriteriene som ble brukt i studie DEN-301 for vurdering av VCD-alvorlighetsgrad med en uavhengig «Dengue Case severity Adjudication Committee» (DCAC) var basert på WHOs 2009-retningslinjer. DCAC vurderte alle tilfeller av sykehusinnleggelse på grunn av VCD med forhåndsdefinerte kriterier som inkluderte en vurdering av blødningsabnormitet, plasmalekkasje, leverfunksjon, nyrefunksjon, hjertefunksjon, sentralnervesystemet og sjokk. I studie DEN-301 ble VCD-tilfeller som oppfylte WHO 1997-kriteriene for DHF identifisert ved hjelp av en programmert algoritme, dvs. uten medisinsk vurdering. I stor grad inkluderte kriteriene tilstedeværelse av feber som var to til sju dager, blødningstendenser, trombocytopeni og symptomer på plasmalekkasje.

**Tabell 3: Vaksineeffekt ved forebygging av sykehusinnleggelse på grunn av VCD-feber, forebygging av VCD-feber av dengue-serotype, forebygging av VCD-feber ved baseline dengue serostatus og forebygging av alvorlige former for dengue fra 30 dager til 18 måneder etter andre vaksinasjon i studien DEN-301 (per protokollsett)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Qdenga**  N=12 700a | **Placebo**  N=6 316a | **VE (95 % CI)** |
| **VE i forebygging av sykehusinnleggelser på grunn av VCD-feberb, n (%)** | | | |
| Sykehusinnleggelser på grunn av VCD-feberc | 13 (0,1) | 66 (1,0) | 90,4 (82,6, 94,7)d |
| **VE i forebygging av VCD-feber på grunn av dengue-serotype, n (%)** | | | |
| VCD-feber forårsaket av DENV-1 | 38 (0,3) | 62 (1,0) | 69,8 (54,8, 79,9) |
| VCD-feber forårsaket av DENV-2 | 8 (<0,1) | 80 (1,3) | 95,1 (89,9, 97,6) |
| VCD-feber forårsaket av DENV-3 | 63 (0,5) | 60 (0,9) | 48,9 (27,2, 64,1) |
| VCD-feber forårsaket av DENV-4 | 5 (<0,1) | 5 (<0,1) | 51,0 (-69,4, 85,8) |
| **VE i forebygging av VCD-feber på grunn av baseline dengue-serostatus, n (%)** | | | |
| VCD-feber i alle pasienter | 114 (0,9) | 206 (3,3) | 73,3 (66,5, 78,8) |
| VCD-feber i baseline seropositive pasienter | 75 (0,8) | 150 (3,3) | 76,1 (68,5, 81,9) |
| VCD-feber i baseline seronegative pasienter | 39 (1,1) | 56 (3,2) | 66,2 (49,1, 77,5) |
| **VE i forebygging av DHF fremkalt av hvilken som helst dengue serotype, n (%)** | | | |
| Generelt | 2 (<0,1) | 7 (0,1) | 85,9 (31,9, 97,1) |
| **VE i forebygging av alvorlig dengue fremkalt av hvilken som helst dengue serotype, n (%)** | | | |
| Generelt | 2 (<0,1) | 1 (<0,1) | 2,3 (-977,5, 91,1) |

VE: vaksineeffekt; CI: konfidensintervall; n: antall pasienter; VCD: virologisk bekreftet dengue; DENV: dengue virus serotype

a Antall evaluerte pasienter

b Viktig sekundært endepunkt

c De fleste tilfellene var et resultat av DENV-2 (0 tilfeller i Qdenga-arm og 46 tilfeller i placebo-arm)

d p-verdi < 0,001

Rask debut av beskyttelse ble sett med en undersøkende VE på 81,1 % (95 % CI: 64,1 %, 90,0 %) mot VCD-feber forårsaket av alle serotyper kombinert fra første vaksinasjon til andre vaksinasjon.

*Langsiktig beskyttelse*

I studien DEN-301 ble en rekke utforskende analyser utført for å estimere langsiktig beskyttelse fra første dose til 4,5 år etter andre dose (**Tabell 4**).

**Tabell 4: Vaksineeffekt ved forebygging av VCD-feber og sykehusinnleggelse generelt, ved baseline dengue serostatus og mot individuelle serotyper etter baseline serostatus fra første dose til 54 måneder etter andre dose i studien DEN-301 (sikkerhetssett)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Qdenga**  **n/N** | **Placebo n/N** | **VE (95 % CI) ved forebygging av VCD-febera** | **Qdenga**  **n/N** | **Placebo n/N** | **VE (95% CI) ved forebygging av sykehusinnleggelse pga. VCD-febera** |
| **Generelt** | 442/13380 | 547/6687 | 61,2 (56,0, 65,8) | 46/13380 | 142/6687 | 84,1 (77,8, 88,6) |
| **Baseline-seronegative,N=5 546** | | | | | | |
| **Enhver serotype** | 147/3714 | 153/1832 | 53,5 (41,6, 62,9) | 17/3714 | 41/1832 | 79,3 (63,5, 88,2) |
| **DENV-1** | 89/3714 | 79/1832 | 45,4 (26,1, 59,7) | 6/3714 | 14/1832 | 78,4 (43,9, 91,7) |
| **DENV-2** | 14/3714 | 58/1832 | 88,1 (78,6, 93,3) | 0/3714 | 23/1832 | 100 (88,5, 100)b |
| **DENV-3** | 36/3714 | 16/1832 | -15,5  (-108,2, 35,9) | 11/3714 | 3/1832 | -87,9 (-573,4, 47,6) |
| **DENV-4** | 12/3714 | 3/1832 | -105,6  (-628,7, 42,0) | 0/3714 | 1/1832 | NPc |
| **Baseline-seropositive, N=14 517** | | | |  | | |
| **Enhver serotype** | 295/9663 | 394/4854 | 64,2 (58,4, 69,2) | 29/9663 | 101/4854 | 85,9 (78,7, 90,7) |
| **DENV-1** | 133/9663 | 151/4854 | 56,1 (44,6, 65,2) | 16/9663 | 24/4854 | 66,8 (37,4, 82,3) |
| **DENV-2** | 54/9663 | 135/4854 | 80,4 (73,1, 85,7) | 5/9663 | 59/4854 | 95,8 (89,6, 98,3) |
| **DENV-3** | 96/9663 | 97/4854 | 52,3 (36,7, 64,0) | 8/9663 | 15/4854 | 74,0 (38,6, 89,0) |
| **DENV-4** | 12/9663 | 20/4854 | 70,6 (39,9, 85,6) | 0/9663 | 3/4854 | NPc |

VE: vaksineeffekt, CI: konfidensintervall, VCD: virologisk bekreftet dengue, n: antall pasienter N: antall vurderte pasienter, NP: ikke oppgitt

a Utforskende analyser; studien var verken styrket eller utformet for å demonstrere forskjellen mellom vaksinegruppen og placebogruppen

b Anslag som bruker en ensidet 95 % CI  
c VE-estimate er ikke oppgitt da mindre enn 6 tilfeller ble observert både for TDV og placebo

I tillegg var VE for å forhindre DHF forårsaket av en hvilken som helst serotype 70,0 % (95 % CI: 31,5 %, 86,9 %), og for å forebygge klinisk alvorlige VCD-tilfeller forårsaket av en hvilken som helst serotype 70,2 % (95 % CI: -24,7 %, 92,9 %).

VE i forebygging av VCD ble vist for alle fire serotypene hos baseline dengue-seropositive personer. Hos seronegative pasienter ved baseline ble VE vist for DENV-1 og DENV-2, men ikke vist for DENV-3 og kunne ikke vises for DENV-4 på grunn av lavere forekomst av tilfeller (**Tabell 4**).

Det ble gjennomført en år-for-år-analyse inntil fire og et halvt år etter den andre dosen (**Tabell 5**).

**Tabell 5: Vaksineeffekt ved forebygging av VCD-feber og sykehusinnleggelse generelt og ved baseline dengue serostatus i årlige intervaller 30 dager etter andre dose i studien DEN-301 (Per Protokollsett)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | **VE (95 % CI) ved forebygging av VCD-feber**  **Na = 19 021** | **VE (95 % CI) ved forebygging av sykehusinnleggelse på grunn av VCD-feber**  **Na = 19 021** |
| År 1b | Generelt | 80,2 (73,3, 85,3) | 95,4 (88,4, 98,2) |
| Etter baseline dengue serostatus  Seropositive  Seronegative | 82,2 (74,5, 87,6)  74,9 (57,0, 85,4) | 94,4 (84,4, 98,0)  97,2 (79,1, 99,6) |
| År 2c | Generelt | 56.2 (42.3, 66.8) | 76,2 (50,8, 88,4) |
| Etter baseline dengue serostatus  Seropositive  Seronegative | 60,3 (44,7, 71,5)  45,3 (9,9, 66,8) | 85,2 (59,6, 94,6)  51,4 (-50,7, 84,3) |
| År 3d | Generelt | 45,0 (32,9, 55,0) | 70,8 (49,6, 83,0) |
| Etter baseline dengue serostatus  Seropositive  Seronegative | 48,7 (34,8, 59,6)  35,5(7,4, 55,1) | 78,4 (57,1, 89,1)  45,0 (-42,6, 78,8) |
| År 4e | Generelt | 62,8 (41,4, 76,4) | 96,4 (72,2, 99,5) |
|  | Etter baseline dengue serostatus  Seropositive  Seronegative | 64,1 (37,4, 79,4)  60,2 (11,1, 82,1) | 94,0 (52,2, 99,3)  NPf |

VE: vaksineeffekt, CI: konfidensintervall, VCD: virologisk bekreftet dengue, NP: ikke oppgitt, N: totalt antall forsøkspersoner per analysesett, a antall forsøkspersoner evaluert hvert år er forskjellig.

b År 1 viser til 11 måneder med start 30 dager etter andre dose.

c År 2 viser til 13 til 24 måneder etter andre dose.

d År 3 viser til 25 til 36 måneder etter andre dose.

e År 4 viser til 37 til 48 måneder etter andre dose.

f VE-estimat er ikke oppgitt fordi mindre enn 6 tilfeller ble observert, både for TDV og placebo.

*Kliniske effektdata for pasienter i alderen fra 17 år*

Ingen studie av klinisk effekt har blitt utført på pasienter fra 17 år. Effekten av Qdenga hos personer fra 17 år er utledet fra den kliniske effekten i alderen 4 til 16 år ved bridging av immunogenisitetsdata (se nedenfor).

Immunogenisitet

I fravær av korrelasjoner med beskyttelse for Dengue, er den kliniske relevansen av immunogenisitetsdata fortsatt ikke fullt ut forstått.

*Immunogenisitetsdata for pasienter som er 4 til 16 år gamle i endemiske områder*

Geometriske middel titre (GMT-er) ved baseline dengue serostatus i pasienter som er 4 til 16 år gamle i studien DEN-301 vises i **Tabell 6**.

**Tabell 6: Immunogenisitet ved baseline dengue serostatus i studien DEN-301 (per protokollsett for immunogenisitet)a**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Baseline seropositive** | | **Baseline seronegative** | |
| Før vaksinering  N=1816\* | 1 måned etter dose 2  N=1621 | Før vaksinering  N=702 | 1 måned  etter dose 2  N=641 |
| **DENV-1**  GMT  95 % CI | 411,3  (366,0, 462,2) | 2115,2  (1957,0, 2286,3) | 5,0  NE\*\* | 184,2  (168,6, 201,3) |
| **DENV-2**  GMT  95 % CI | 753,1  (681,0, 832,8) | 4897,4  (4645,8, 5162,5) | 5,0  NE\*\* | 1729,9  (1613,7, 1854,6) |
| **DENV-3**  GMT  95 % CI | 357,7  (321,3, 398,3) | 1761,0  (1645,9, 1884,1) | 5,0  NE\*\* | 228,0  (211,6, 245,7) |
| **DENV-4**  GMT  95 % CI | 218,4  (198,1, 240,8) | 1129,4  (1066,3, 1196,2) | 5,0  NE\*\* | 143,9  (133,6, 155,1) |

N: antall vurderte pasienter; DENV: Dengue-virus; GMT: Geometrisk middel titer; CI: konfidensintervall; NE: ikke estimert

a Undersettet for immunogenisitet var et tilfeldig valgt undersett av forsøkspersoner, og Per protokoll-sett for immunogenisitet var innsamlingen av forsøkspersoner fra undersettet som også tilhører Per protokoll-settet

\* For DENV-2 og DENV-3: N= 1815

\*\* Alle pasienter hadde GMT-verdier under LLOD (10), og ble rapportert som 5 uten CI-verdier

*Immunogenisitetsdata for pasienter som er 18 til 60 år i ikke-endemiske områder*

Immunogenisiteten for Qdenga hos voksne fra 18 til 60 år ble vurdert i DEN-304, en fase 3 dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie i et ikke-endemisk land (USA). Post-dose 2 GMT-er vises i **Tabell 7**.

**Tabell 7: GMT-er med dengue nøytraliserende antistoffer i studien DEN-304 (per protokollsett)**

|  | **Baseline seropositive\*** | | **Baseline seronegative\*** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Før vaksinering  N=68 | 1 måned  etter dose 2  N=67 | Før vaksinering  N=379 | 1 måned  etter dose 2  N=367 |
| **DENV-1**  GMT  95 % CI | 13,9  (9,5, 20,4) | 365,1  (233,0, 572,1) | 5,0  NE\*\* | 268,1  (226,3, 317,8) |
| **DENV-2**  GMT  95 % CI | 31,8  (22,5, 44,8) | 3098,0  (2233,4, 4297,2) | 5,0  NE\*\* | 2956,9  (2635,9, 3316,9) |
| **DENV-3**  GMT  95 % CI | 7,4  (5,7, 9,6) | 185,7  (129,0, 267,1) | 5,0  NE\*\* | 128,9  (112,4, 147,8) |
| **DENV-4**  GMT  95 % CI | 7,4  (5,5, 9,9 | 229,6  (150,0, 351,3) | 5,0  NE\*\* | 137,4  (121,9, 155,0) |

N: antall vurderte pasienter; DENV: Dengue-virus; GMT: Geometrisk middel titer; CI: konfidensintervall; NE: ikke estimert

\* Samlet data fra dengue tetravalent vaksine Lots 1, 2 og 3

\*\* Alle pasienter hadde GMT-verdier under LLOD (10), og ble rapportert som 5 uten CI-verdier

Bridging av effekt er basert på immunogenisitetsdata og resultater fra en ikke-underlegenhetsanalyse, der man sammenligner GMT etter vaksinasjon i baseline dengue seronegative populasjoner av DEN-301 og DEN-304 **(Tabell 8)**. Det forventes beskyttelse mot denguefeber hos voksne, selv om den faktiske størrelsen på effekten i forhold til den som er observert hos barn og ungdom er ukjent.

**Tabell 8: GMT-forhold mellom baseline dengue seronegative pasienter i studiene DEN-301 (4‑16 år) og DEN-304 (18-60 år) (Per protokollsett for immunogenisitet)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **GMT-forhold\* (95 % CI)** | **DENV-1** | **DENV-2** | **DENV-3** | **DENV-4** |
| 1 m etter 2. Dose | 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 m etter 2. Dose | 0,62 (0,51, 0,76) | 0,66 (0,57, 0,76) | 0,98 (0,84, 1,14) | 1,01 (0,86, 1,18) |

DENV: Dengue-virus; GMT: Geometrisk middel titer; CI: konfidensintervall; m: måned(er)

\*Ikke-inferioritet: øvre bundet av 95 % CI mindre enn 2.0.

*Langsiktig varighet av antistoffer*

Den langsiktige varighet av nøytraliserende antistoffer ble vist i studien DEN-301, med titere som var godt over nivået før vaksinasjonen for alle fire serotypene, opptil 51 måneder etter første dose.

*Samtidig administrering med HPV*

I studien DEN-308, som involverte ca. 300 pasienter i alderen 9 til 14 år som fikk Qdenga samtidig med en 9‑valent HPV-vaksine, var det ingen effekt på immunresponsen mot HPV-vaksinen. Studien testet kun samtidig administrering av de første dosene av Qdenga og den 9‑valente HPV-vaksinen. Ikke-underlegenhet av Qdenga-immunresponsen ved samtidig administrering av Qdenga og 9‑valent HPV-vaksine er ikke direkte vurdert i studien. I den dengue-seronegative studiepopulasjonen var dengue-antistoffresponsene etter samtidig administrering i det samme området som det som ble observert i andre fase 3-studien (DEN‑301), der effektiviteten i forhold til VCD og VCD med sykehusinnleggelse ble vist.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Ingen farmakokinetiske studier har blitt utført med Qdenga.

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ikke-kliniske sikkerhetsdata indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering, genotoksisitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet. I en studie av distribusjon og utskillelse var det ingen utskillelse av Qdenga RNA i avføring og urin, noe som bekreftet en lav risiko for utskillelse av vaksine til miljøet eller overføring fra vaksinerte personer. En nevrovirulensstudie viser at Qdenga ikke er nevrotoksisk.

Selv om ingen relevant risiko ble oppdaget, er relevansen for studiene av reproduksjonstoksisitet begrenset, ettersom kaniner ikke kan infiseres av dengueviruset.

**6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

**6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Pulver:

α,α-trehalosedihydrat

Poloxamer 407

Humant serumalbumin

Kaliumdihydrogenfosfat

Dinatriumhydrogenfosfat

Kaliumklorid

Natriumklorid

Oppløsningsvæske:

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

**6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler bortsett fra oppløsningsvæsken som leveres sammen med vaksinen, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

**6.3 Holdbarhet**

24 måneder.

Etter rekonstituering med oppløsning som leveres sammen med vaksinen:

Qdenga skal brukes umiddelbart.

Hvis den ikke brukes umiddelbart, må Qdenga brukes innen 2 timer.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt bekreftet i inntil 2 timer i romtemperatur (inntil 32,5 °C) fra vaksinen rekonstrueres. Etter 2 timer må vaksinen kastes. Den må ikke settes tilbake i kjøleskap.

Av mikrobiologiske hensyn burde Qdenga brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar.

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

**Qdenga pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning:**

* Pulver (1 dose) i glass (type-I-glass), med en propp (butylgummi) og aluminiumforsegling med grønn plasthette + 0,5 ml oppløsningsvæske (1 dose) i glass (type-I-glass), med en propp (bromobutylgummi) og aluminiumforsegling med en lilla plasthette   
    
  Pakningsstørrelse på 1 eller 10.

**Qdenga pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte:**

* Pulver (1 dose) i glass (type-I-glass), med en propp (butylgummi) og aluminiumforsegling med grønn plasthette + 0,5 ml oppløsningsvæske (1 dose) i ferdigfylt sprøyte (type-I-glass), med en stempelpropp (bromobutyl) og en nålehette (polypropylen), med 2 separate nåler  
    
  Pakningsstørrelse på 1 eller 5.
* Pulver (1 dose) i glass (type-I-glass), med en propp (butylgummi) og aluminiumsforsegling med grønn plasthette + 0,5 ml oppløsningsvæske (1 dose) i ferdigfylt sprøyte (type-I-glass), med en stempelpropp (bromobutyl) og en nålehette (polypropylen), uten nåler  
    
  Pakningsstørrelse på 1 til 5.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Instruksjoner for rekonstituering av vaksinen med oppløsningsvæsken i hetteglass

Qdenga er en 2-komponents vaksine som består av et hetteglass som inneholder lyofilisert vaksine og et hetteglass som inneholder oppløsningsvæske. Den lyofiliserte vaksinen må rekonstitueres med oppløsningen før administrasjon.

Bruk kun sterile sprøyter til rekonstituering og injeksjon av Qdenga. Qdenga må ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For å rekonstituere Qdenga, bruk kun oppløsningsvæsken (0,22 % natriumkloridoppløsning) som følger med vaksinen ettersom det er fritt for konserveringsmidler eller andre anti-virale substanser. Kontakt med konserveringsmidler, antiseptiske midler, rengjøringsmidler og andre antivirale stoffer skal unngås, siden de kan inaktivere vaksinen.

Ta hetteglassene med vaksine og oppløsningsvæske ut av kjøleskapet, og plasser dem i romtemperatur i ca. 15 minutter.

|  |  |
| --- | --- |
| **Hetteglass med oppløsningsvæske** | * Fjern plasthettene fra begge hetteglassene, og rengjør overflaten på proppene øverst på hetteglassene ved hjelp av en alkoholserviett. * Fest en steril nål til en steril 1 ml sprøyte og sett nålen inn i hetteglasset med oppløsningsvæsken. Den anbefalte nålen er 23G. * Trykk stempelet sakte helt ned. * Snu hetteglasset opp ned, trekk ut hele innholdet i hetteglasset og fortsett å trekke stempelet ut til 0,75 ml. En boble skal sees inne i sprøyten. * Snu sprøyten for å bringe boblen tilbake til stempelet. |
| **Hetteglass med lyofilisert vaksine** | * Sett nålen på sprøyteenheten inn i det hetteglasset med lyofiliserte vaksine. * Tilsett oppløsningsvæsken ved å rette nålen mot siden av hetteglasset, mens du sakte trykker på stempelet for å redusere sjansen for å danne bobler. |
| **Rekonstituert vaksine** | * Fjern fingeren fra stempelet, hold enheten på et flatt underlag, virvle hetteglasset rundt forsiktig i begge retninger med nålen montert på sprøyten. * IKKE RIST. Det kan dannes skum og bobler i det rekonstituerte produktet. * La hetteglasset og sprøyten stå en stund til oppløsningen blir klar. Dette tar omtrent 30–60 sekunder. |

Etter rekonstituering skal den ferdige oppløsningen være klar, fargeløs til svakt gul og fri for partikler. Kast vaksinen hvis det finnes partikler og/eller hvis den ser ut til å være misfarget.

|  |  |
| --- | --- |
| **Rekonstituert vaksine** | * Trekk ut hele volumet av den rekonstituerte Qdenga-oppløsningen med den samme sprøyten til det kommer en luftboble i sprøyten. * Fjern nålen og sprøyten fra hetteglasset. * Hold sprøyten med nålen pekende oppover, slå lett på siden av sprøyten for at luftboblen skal bevege seg til toppen, kast den nålen som er festet på sprøyten og erstatt den med en ny steril nål. Press luftboblen ut til det dannes en liten dråpe væske øverst på nålen. Den anbefalte nålen er 25G 16 mm. * Qdenga er klar til å administreres ved subkutan injeksjon. |

Etter rekonstituering skal Qdenga administreres umiddelbart. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt demonstrert i to timer ved romtemperatur (opp til 32,5 °C) fra rekonstituering av hetteglasset med vaksinen. Etter denne tidsperioden skal vaksinen kastes. Ikke legg den tilbake i kjøleskapet.

Av mikrobiologiske hensyn burde Qdenga brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og -betingelsene før bruk, brukerens ansvar.

Instruksjoner for rekonstituering av vaksinen med oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Qdenga er en 2-komponent vaksine som består av et hetteglass som inneholder lyofilisert vaksine og oppløsningsvæske gitt i ferdigfylt sprøyte. Den lyofiliserte vaksinen må rekonstitueres med oppløsningvæsken før administrasjon.

Qdenga må ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For å rekonstituere Qdenga, bruk kun oppløsningvæsken (0,22 % natriumkloridoppløsning) i den ferdigfylte sprøyten som følger med vaksinen ettersom det er fritt for konserveringsmidler eller andre anti-virale substanser. Kontakt med konserveringsmidler, antiseptiske midler, rengjøringsmidler og andre antivirale stoffer skal unngås, siden de kan inaktivere vaksinen.

Ta hetteglasset med vaksine og den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæsken ut av kjøleskapet, og plasser dem i romtemperatur i ca. 15 minutter.

|  |  |
| --- | --- |
| **Hetteglass med lyofilisert vaksine** | * Fjern plasthetten fra vaksinens hetteglass, og rengjør overflaten på proppen øverst på hetteglasset ved hjelp av en alkoholserviett. * Fest en steril nål til den ferdigfylte sprøyten og før nålen inn i hetteglasset med vaksine. Den anbefalte nålen er 23G. * Tilsett oppløsningsvæsken ved å rette nålen mot siden av hetteglasset, mens du sakte trykker på stempelet for å redusere sjansen for å danne bobler. |
| **Rekonstituert vaksine** | * Fjern fingeren fra stempelet, hold enheten på et flatt underlag, virvle hetteglasset rundt forsiktig i begge retninger med nålen montert på sprøyten. * IKKE RIST. Det kan dannes skum og bobler i det rekonstituerte produktet. * La hetteglasset og sprøyten stå en stund til oppløsningen blir klar. Dette tar omtrent 30–60 sekunder. |

Etter rekonstituering skal den ferdige oppløsningen være klar, fargeløs til svakt gul og fri for partikler. Kast vaksinen hvis det finnes partikler og/eller hvis den ser ut til å være misfarget.

|  |  |
| --- | --- |
| **Rekonstituert vaksine** | * Trekk ut hele volumet av den rekonstituerte Qdenga-oppløsningen med den samme sprøyten til det kommer en luftboble i sprøyten. * Fjern nålen og sprøyten fra hetteglasset. Hold sprøyten med nålen pekende oppover, slå lett på siden av sprøyten for at luftboblen skal bevege seg til toppen. Kast nålen som er festet på sprøyten og erstatt den med en ny steril nål, skyv luftboblen ut til det dannes en liten dråpe væske øverst på nålen. Den anbefalte nålen er 25G 16 mm. * Qdenga er klar til å administreres ved subkutan injeksjon. |

Etter rekonstituering skal Qdenga administreres umiddelbart. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt demonstrert i to timer ved romtemperatur (opp til 32,5 °C) fra rekonstituering av hetteglasset med vaksinen. Etter denne tidsperioden skal vaksinen kastes. Ikke legg den tilbake i kjøleskapet. Av mikrobiologiske hensyn burde Qdenga brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og -betingelser før bruk brukerens ansvar.

Ikke-anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda GmbH

Byk-Gulden-Str. 2

78467 Konstanz

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. desember 2022

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

**VEDLEGG II**

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

# A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

IDT Biologika GmbH

Am Pharmapark

06861 Dessau-Rosslau

Tyskland

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Takeda GmbH

Production site Singen

Robert-Bosch-Str. 8

78224 Singen

Tyskland

# B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

* **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

# C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

* **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon

# D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

* **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

* på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).
* når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

# A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**Pulver (1 dose) i hetteglass + oppløsningsvæske i hetteglass**

**Pakningsstørrelse på 1 eller 10**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Qdenga pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Tetravalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket)

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Etter rekonstituering inneholder én dose (0,5 ml):

Dengue virus serotype 1 (levende, svekket): ≥3,3 log10 plakkformende enheter (PFU)/dose

Dengue virus serotype 2 (levende, svekket): ≥2,7 log10 PFU/dose

Dengue virus serotype 3 (levende, svekket): ≥4,0 log10 PFU/dose

Dengue virus serotype 4 (levende, svekket): ≥4,5 log10 PFU/dose

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer:

Pulver: α,α-trehalosedihydrat, Poloxamer 407, humant serumalbumin, kaliumdihydrogenfosfat, dinatriumhydrogenfosfat, kaliumklorid, natriumklorid

Oppløsningsvæske: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass: pulver

1 hetteglass: oppløsningsvæske

1 dose (0,5 ml)

10 hetteglass: pulver

10 hetteglass: oppløsningsvæske

10 x 1 dose (0,5 ml)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk etter rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP{MM/ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda GmbH

Byk-Gulden-Str. 2

78467 Konstanz

Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1699/001

EU/1/22/1699/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**Pulver (1 dose) i hetteglass + oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte**

**Pulver (1 dose) i hetteglass + oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte med 2 separate nåler**

**Pakningsstørrelse på 1 eller 5**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Qdenga pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Tetravalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket)

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Etter rekonstituering inneholder én dose (0,5 ml):

Dengue virus serotype 1 (levende, svekket): ≥3,3 log10 plakkformende enheter (PFU)/dose

Dengue virus serotype 2 (levende, svekket): ≥2,7 log10 PFU/dose

Dengue virus serotype 3 (levende, svekket): ≥4,0 log10 PFU/dose

Dengue virus serotype 4 (levende, svekket): ≥4,5 log10 PFU/dose

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer:

Pulver: α,α-trehalosedihydrat, Poloxamer 407, humant serumalbumin, kaliumdihydrogenfosfat, dinatriumhydrogenfosfat, kaliumklorid, natriumklorid

Oppløsningsvæske: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til injeksjonsvæske oppløsning i en ferdigfylt sprøyte

1 hetteglass: pulver

1 ferdigfylt sprøyte: oppløsningsvæske

1 dose (0,5 ml)

5 hetteglass: pulver

5 ferdigfylte sprøyter: oppløsningsvæske

5 x 1 dose (0,5 ml)

1 hetteglass: pulver

1 ferdigfylt sprøyte: oppløsningsvæske

2 nåler

1 dose (0,5 ml)

5 hetteglass: pulver

5 ferdigfylte sprøyter: oppløsningsvæske

10 nåler

5 x 1 dose (0,5 ml)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk etter rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda GmbH

Byk-Gulden-Str. 2

78467 Konstanz

Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1699/003

EU/1/22/1699/004

EU/1/22/1699/005

EU/1/22/1699/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Pulver (1 dose) i hetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Qdenga

Pulver til injeksjonsvæske

Tetravalent vaksine mot denguefeber

s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 dose

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

Oppløsningsvæske i et hetteglass

Oppløsningsvæske i en ferdigfylt sprøyte

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Oppløsningsvæske for Qdenga

NaCl (0,22 %)

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,5 ml

**6. ANNET**

# B. PAKNINGSVEDLEGG

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Qdenga pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**

tetravalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket)

BT_1000x858pxDette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller ditt barn får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

* Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
* Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
* Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre.
* Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Qdenga er og hva det brukes mot

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Qdenga

3. Hvordan Qdenga blir gitt

4. Mulige bivirkninger

5. Hvordan du oppbevarer Qdenga

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**1. Hva Qdenga er og hva det brukes mot**

Qdenga er en vaksine. Den brukes til å beskytte deg eller barnet ditt mot denguefeber. Denguefeber er en sykdom forårsaket av dengue-virus-serotyper 1, 2, 3 og 4. Qdenga inneholder svekkede versjoner av disse 4 dengue-virus-serotypene, slik at den ikke kan forårsake dengue-sykdom.

Qdenga gis til voksne, ungdom og barn (fra fire år).

Qdenga skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

**Hvordan vaksinen virker**

Qdenga stimulerer kroppens naturlige forsvar (immunsystem). Dette bidrar til å beskytte mot virus som forårsaker denguefeber hvis kroppen utsettes for disse virusene i fremtiden.

**Hva dengue er**

Denguefeber er forårsaket av et virus.

* Viruset spres av mygg (Aedes-mygg).
* Hvis en mygg biter noen med denguefeber, kan den overføre viruset til de neste menneskene den biter.

Dengue overføres ikke direkte fra person til person.

Tegn på denguefeber inkluderer feber, hodepine, smerter bak øynene, muskel- og leddsmerter, kvalme eller oppkast, hovne kjertler eller hudutslett. Tegn på denguefeber varer vanligvis i 2 til 7 dager. Du kan også bli smittet med denguevirus, men viser ingen tegn på sykdom.

Noen ganger kan dengue være alvorlig nok til at du eller barnet ditt må til sykehus, og i sjeldne tilfeller kan det føre til død. Alvorlig denguefeber kan gi deg høy feber og noe av det følgende: alvorlig magesmerter, vedvarende kvalme (oppkast), rask pust, alvorlig blødning, blødning i magen, blødende tannkjøtt, tretthet, følelse av rastløshet, koma, kramper (anfall) og organsvikt.

**2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Qdenga**

For å være sikker på at Qdenga passer for deg eller ditt barn, er det viktig å fortelle legen din, apoteket eller sykepleieren om noen av punktene nedenfor gjelder for deg eller ditt barn. Hvis det er noe du ikke forstår, kan du be legen, apoteket eller sykepleieren om å forklare det.

**Ikke bruk Qdenga** **hvis du eller barnet ditt**

* er allergisk overfor virkestoff(ene) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
* hadde en allergisk reaksjon etter å ha fått Qdenga tidligere. Tegn på en allergisk reaksjon kan omfatte kløende utslett, kortpustethet og hevelse i ansikt og tunge.
* har et svakt immunsystem (kroppens naturlige forsvar). Dette kan skyldes en genetisk defekt eller hiv-infeksjon.
* tar et legemiddel som påvirker immunforsvaret (for eksempel kortikosteroider med høy dose eller cellegift). Legen din vil ikke bruke Qdenga før 4 uker etter at du har avsluttet behandlingen av dette legemidlet.
* er gravid eller ammer.

**Bruk ikke Qdenga dersom noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg eller barnet ditt.**

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får Qdenga dersom du eller barnet ditt:

* har en infeksjon med feber. Det kan være nødvendig å utsette vaksinasjonen til infeksjonen er over.
* noen gang har hatt noen helseproblemer etter å ha fått vaksine. Legen din vil nøye vurdere risikoen og fordelene med vaksinasjon.
* noen gang har besvimt etter en injeksjon. Svimmelhet, besvimelse og noen ganger et fall kan forekomme (mest hos unge mennesker) etter, eller til og med før, hvilken som helst injeksjon med en nål.

**Viktig informasjon om beskyttelsen som gis**

Som med enhver vaksine, kan det hende at Qdenga ikke beskytter alle som får den og beskyttelsen kan reduseres over tid. Du kan fremdeles få denguefeber av myggstikk, inkludert alvorlig denguefebersykdom. Du må fortsette å beskytte deg selv eller barnet ditt mot myggstikk, selv etter vaksinasjon med Qdenga.

Etter vaksinasjon bør du oppsøke lege dersom du eller barnet ditt tror at dere kan ha en dengueinfeksjon, og utvikler noen av følgende symptomer: høy feber, alvorlige magesmerter, vedvarende oppkast, rask pust, blødende tannkjøtt, tretthet, rastløshet og blod i oppkast.

**Ytterligere forholdsregler**

Du bør ta forholdsregler for å forhindre myggstikk. Dette inkluderer bruk av insektmiddel, bruk av verneklær og bruk av myggnett.

**Yngre barn**

Barn under 4 år må ikke få Qdenga.

**Andre legemidler og Qdenga**

Qdenga kan gis med hepatitt A-vaksine, gulfebervaksine eller humant papillomavirusvaksine under samme besøk, men må gis på et separat injeksjonssted (en annen del av kroppen, vanligvis den andre armen).

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre vaksiner eller legemidler.

Fortell spesielt legen eller apoteket dersom du eller ditt barn tar følgende legemidler:

* Legemidler som påvirker kroppens naturlige forsvar (immunforsvar), slik som høydose kortikosteroider eller cellegift. I så fall vil legen din ikke bruke Qdenga før 4 uker etter at du har stoppet behandlingen. Dette er fordi Qdenga kanskje ikke fungerer like bra.
* Legemidler som kalles «immunglobuliner» eller blodprodukter som inneholder immunglobuliner, som blod eller plasma. I så fall vil legen din ikke bruke Qdenga før etter 6 uker, og helst ikke før etter 3 måneder etter at du har stoppet behandlingen. Dette er fordi Qdenga kanskje ikke fungerer like bra.

**Graviditet og amming**

Ikke bruk Qdenga dersom du eller datteren din er gravid eller ammer. Dersom du eller datteren din:

* er fertile, må du ta nødvendige forholdsregler for å unngå graviditet i én måned etter Qdenga-vaksinasjon.
* tror at du eller datteren din kan være gravid eller planlegger å bli gravid, spør lege, apotek eller sykepleier om råd før du bruker Qdenga.

**Kjøring og bruk av maskiner**

Qdenga har en mindre påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner i de første dagene etter vaksinering.

**Qdenga inneholder natrium og kalium**

Qdenga inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose på 0,5 ml, og er så godt som «natriumfritt».

Qdenga inneholder mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) per dose på 0,5 ml, og er så godt som «kaliumfritt».

**3. Hvordan Qdenga blir gitt**

Qdenga gis av lege eller sykepleier som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon) i overarmen. Den må ikke injiseres i en blodåre.

Du eller barnet ditt vil få 2 injeksjoner.

Den andre injeksjonen gis 3 måneder etter den første injeksjonen.

Det finnes ingen tilgjengelige data for bruk av personer over 60 år. Spør legen om hjelp til å finne ut om Qdenga kan være det riktige valget for deg.

Qdenga skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

**Instruksjoner om klargjøring av vaksinen er inkludert på slutten av pakningsvedlegget.**

**Dersom du eller barnet ditt glemmer en injeksjon med Qdenga**

* Dersom du eller barnet ditt glemmer en planlagt injeksjon, vil legen din avgjøre når den manglende injeksjonen skal gis. Det er viktig at du eller barnet ditt følger instruksjonene til lege, apotek eller sykepleier om oppfølgingsinjeksjonen.
* Dersom du glemmer eller ikke kan komme tilbake til planlagt tid, må du be lege, apotek eller sykepleier om råd.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av denne vaksinen.

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan Qdenga forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaksjon**

Hvis noen av disse symptomene oppstår etter at du eller barnet ditt har forlatt stedet der du fikk injeksjonen, må du **kontakte lege umiddelbart**:

* pustevansker
* blåfarging av tunge eller lepper
* utslett
* hevelse i ansiktet eller halsen
* lavt blodtrykk som forårsaker svimmelhet eller besvimelse
* plutselig og alvorlig sykdomsfølelse eller uro med blodtrykksfall som fører til svimmelhet og bevisstløshet, hjertebank og pustevansker.

Disse tegnene eller symptomene (anafylaktiske reaksjoner) oppstår vanligvis kort tid etter at injeksjonen er gitt, og mens du eller barnet ditt fortsatt er på klinikken eller legekontoret. De kan også i svært sjeldne tilfeller oppstå etter å ha fått enhver vaksine.

Følgende bivirkninger forekom under av studier hos barn, unge mennesker og voksne.

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

* smerter på injeksjonsstedet
* hodepine
* muskelsmerter
* rødhet på injeksjonsstedet
* generell følelse av uvelhet
* svakhet
* infeksjoner i nese eller hals
* feber

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

* Hevelse på injeksjonsstedet
* smerter eller betennelse i nese eller hals
* blåmerker på injeksjonsstedet
* kløe på injeksjonsstedet
* betennelse i hals og mandler
* leddsmerter
* influensalignende sykdom

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

* diaré
* kvalme
* magesmerter
* kvalme (oppkast)
* blødning på injeksjonsstedet
* føle deg ør
* kløende hud
* hudutslett, inkludert blemmer og kløende utbrudd
* elveblest
* trøtthet (fatigue)
* hudfargeendringer på injeksjonsstedet
* betennelse i luftveiene
* rennende nese

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer):

* små røde eller lilla prikker under huden (petekkier)

**Svært sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

* rask hevelse under huden på områder som ansikt, hals, armer og ben
* lave nivåer av blodplater (trombocytopeni)

**Ikke kjent** (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

* plutselig, alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaksjon, med pustevansker, hevelser, svimmelhet, hjertebank, svetting og bevisstløshet.

**Ytterligere bivirkninger hos barn mellom 4 og 5 år:**

**Svært vanlige**(kan påvirke mer enn 1 av 10 personer):

* nedsatt appetitt
* føler seg trett
* irritabilitet

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Qdenga**

Oppbevar Qdenga utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Qdenga etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar vaksinen i den ytre esken.

Etter blanding (rekonstituering) med det medfølgende oppløsningsvæsken, skal Qdenga brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, må Qdenga brukes innen 2 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

**6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

**Sammensetning av Qdenga**

* Etter rekonstituering inneholder én dose (0,5 ml):

Dengue virus serotype 1 (levende, svekket)\*: ≥3,3 log10 PFU\*\*/dose

Dengue virus serotype 2 (levende, svekket)#: ≥2,7 log10 PFU\*\*/dose

Dengue virus serotype 3 (levende, svekket)\*: ≥4,0 log10 PFU\*\*/dose

Dengue virus serotype 4 (levende, svekket)\*: ≥4,5 log10 PFU\*\*/dose

\*Produsert i Vero-celler ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi. Type 2 denguevirus modifisert med gener som koder for serotypespesifikke overflateproteiner. Dette produktet inneholder genetisk modifiserte organismer (GMO-er).

#Produsert i Vero-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

\*\*PFU = Plakkdannende enheter

* De andre ingrediensene er: α,α-trehalosedihydrat, Poloxamer 407, humant serumalbumin, kaliumdihydrogenfosfat, dinatriumhydrogenfosfat, kaliumklorid, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

**Hvordan Qdenga ser ut og innholdet i pakningen**

Qdenga er pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning. Qdenga leveres som pulver i et enkeltdose-hetteglass og en oppløsningsvæske i et enkeltdose-hetteglass.

Pulveret og oppløsningsvæsken må blandes sammen før bruk.

Qdenga pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning er tilgjengelig i pakker på 1 eller 10.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Pulveret er en hvit til off-white kompakt kake.

oppløsningsvæsken (0,22 % natriumkloridoppløsning) er en klar, fargeløs væske.

Etter rekonstituering er Qdenga en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for partikler.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Takeda Gmbh

Byk-Gulden-Str. 2

78467 Konstanz

Tyskland

**Tilvirker**

Takeda Gmbh

Produksjonssted Singen

Robert-Bosch Str. 8

78224 Singen

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgia**  Takeda Belgia NV  Tlf/Tlf: +32 2 464 06 11  medinfoEMEA@takeda.com | **Lietuva**  Takeda, UAB, USA  Tlf: +370 521 09 070  medinfoEMEA@takeda.com |
| **България**  Такеда България  Тел: +359 2 958 27 36  medinfoEMEA@takeda.com | **Luxembourg/Luxemburg**  Takeda Belgia NV  Tél/Tel: +32 2 464 06 11  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Tjekkia**  Takeda Pharmaceuticals Tsjekkia s.r.o.  Tel: +420 234 722 722  medinfoEMEA@takeda.com | **Magyarország**  Takeda Pharma Kft.  Tlf: +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  Τel: +30 210 6387800  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Tyskland**  Takeda Gmbh  Tlf: +49 (0) 800 825 3325  medinfoEMEA@takeda.com | **Nederland**  Takeda Nederland B.V.  Tlf: +31 20 203 5492  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Eesti**  Takeda Pharma AS  Tlf: +372 6177 669  medinfoEMEA@takeda.com | **Norge**  Takeda AS  Tlf: 800 800 30  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Ελλάδα**  Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 6387800  medinfoEMEA@takeda.com | **Østerrike**  Takeda Pharma Ges.m.b.H.  Tlf: +43 (0) 800-20 80 50  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Spania**  Takeda Farmacéutica España, S.A.  Tlf: +34 917 90 42 22  medinfoEMEA@takeda.com | **Polen**  Takeda Pharma sp. z o.o.  Tlf: +48 22 306 24 47  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Frankrike**  Takeda Frankrike SAS  Tlf: +33 1 40 67 33 00  medinfoEMEA@takeda.com | **Portugal**  Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  Tlf: +351 21 120 1457  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Hrvatska**  Takeda Pharmaceuticals Kroatia d.o.o.  Tel: +385 1 377 88 96  medinfoEMEA@takeda.com  **Irland**  Takeda Products Ireland Ltd.  Tlf: +1800 937 970  medinfoEMEA@takeda.com | **Romania**  Takeda Pharmaceuticals SRL  Tlf: +40 21 335 03 91  medinfoEMEA@takeda.com  **Slovenia**  Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  Tlf: +386 (0) 59 082 480  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000  medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenská republika**  Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tlf: +421 (2) 20 602 600  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Italia**  Takeda Italia S.p.A.  Tlf: +39 06 502601  medinfoEMEA@takeda.com | **Suomi/Finland**  Takeda Oå  Puh/Tlf.: 0800 774 051  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Κύπρος**  Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 6387800  medinfoEMEA@takeda.com | **Sverige**  Takeda Pharma AB  Tlf: 020 795 079  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Latvia**  Takeda Latvia SIA  Tlf: +371 67840082  medinfoEMEA@takeda.com | **Storbritannia (Nord-Irland)**  Takeda UK Ltd  Tlf: +44 (0) 3333 000 181  medinfoEMEA@takeda.com | |

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>

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

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

* Som med alle injiserbare vaksiner, må egnet medisinsk behandling og tilsyn alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon etter administrering av Qdenga.
* Qdenga må ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.
* Qdenga må ikke under noen omstendigheter administreres ved intravaskulær injeksjon.
* Immunisering bør utføres ved subkutan (SC) injeksjon fortrinnsvis i overarmen i området ved deltamuskelen. Qdenga skal ikke administreres ved intramuskulær injeksjon.
* Synkope (besvimelse) kan oppstå etter, eller til og med før, enhver vaksinasjon som en psykogenisk reaksjon på injeksjon med nål. Prosedyrer bør være på plass for å forhindre skader pga. fall og for å håndtere synkopale reaksjoner.

Instruksjoner for rekonstituering av vaksinen med oppløsningsvæske presentert i hetteglass:

Qdenga er en 2-komponents vaksine som består av et hetteglass som inneholder lyofilisert vaksine og et hetteglass som inneholder oppløsningsvæske. Den lyofiliserte vaksinen må rekonstitueres med oppløsningen før administrasjon.

Bruk kun sterile sprøyter til rekonstituering og injeksjon av Qdenga. Qdenga må ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For å rekonstituere Qdenga, bruk kun oppløsningsvæsken (0,22 % natriumkloridoppløsning) som følger med vaksinen ettersom det er fritt for konserveringsmidler eller andre anti-virale substanser. Kontakt med konserveringsmidler, antiseptiske midler, rengjøringsmidler og andre antivirale stoffer skal unngås, siden de kan inaktivere vaksinen.

Ta hetteglassene med vaksine og oppløsningsvæske ut av kjøleskapet, og plasser dem i romtemperatur i ca. 15 minutter.

|  |  |
| --- | --- |
| **Hetteglass med oppløsningsvæske** | * Fjern hettene fra begge hetteglassene, og rengjør overflaten på proppen øverst på hetteglassene ved hjelp av en alkoholserviett. * Fest en steril nål til en steril 1 ml sprøyte og før nålen inn i hetteglasset med oppløsningsvæsken. Den anbefalte nålen er 23G. * Trykk stempelet sakte helt ned. * Snu hetteglasset opp ned, trekk ut hele innholdet i hetteglasset og fortsett å trekke stempelet ut til 0,75 ml. En boble skal sees inne i sprøyten. * Snu sprøyten for å bringe boblen tilbake til stempelet. |
| **Hetteglass med lyofilisert vaksine** | * Sett nålen på sprøyteenheten inn i det lyofiliserte vaksineglasset. * Tilsett oppløsningsvæsken ved å rette nålen mot siden av hetteglasset, mens du sakte trykker på stempelet for å redusere sjansen for å danne bobler. |
| **Rekonstituert vaksine** | * Fjern fingeren fra stempelet, hold enheten på et flatt underlag, virvle hetteglasset rundt forsiktig i begge retninger med nålen montert på sprøyten. * IKKE RIST. Det kan dannes skum og bobler i det rekonstituerte produktet. * La hetteglasset og sprøyten stå en stund til oppløsningen blir klar. Dette tar omtrent 30–60 sekunder. |

Etter rekonstituering skal den resulterende oppløsningen være klar, fargeløs til svakt gul og fri for partikler. Kast vaksinen hvis det finnes partikler og/eller hvis den ser ut til å være misfarget.

|  |  |
| --- | --- |
| **Rekonstituert vaksine** | * Trekk ut hele volumet av den rekonstituerte Qdenga-oppløsningen med den samme sprøyten til det kommer en luftboble i sprøyten. * Fjern nålen og sprøyten fra hetteglasset. * Hold sprøyten med nålen pekende oppover, slå lett på siden av sprøyten for at luftboblen skal bevege seg til toppen, kast den nålen som er festet til sprøyten og erstatt den med en ny steril nål. Press luftboblen ut til det dannes en liten dråpe væske øverst på nålen. Den anbefalte nålen er 25G 16 mm. * Qdenga er klar til å administreres ved subkutan injeksjon. |

Etter rekonstituering skal Qdenga administreres umiddelbart. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt demonstrert i to timer ved romtemperatur (opp til 32,5 °C) fra rekonstituering av vaksineampullen. Etter denne tidsperioden skal vaksinen kastes. Ikke legg den tilbake i kjøleskapet.

Av mikrobiologisk hensyn burde Qdenga brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og betingelsene før bruk brukerens ansvar.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Qdenga pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte**

tetravalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket)

BT_1000x858pxDette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller ditt barn får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

* Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
* Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
* Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre.
* Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se pkt. 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Qdenga er og hva det brukes mot

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Qdenga

3. Hvordan Qdenga blir gitt

4. Mulige bivirkninger

5. Hvordan du oppbevarer Qdenga

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**1. Hva Qdenga er og hva det brukes mot**

Qdenga er en vaksine. Den brukes til å beskytte deg eller barnet ditt mot dengue. Qdenga inneholder svekkede versjoner av disse fire dengue-virus-serotypene, slik at den ikke kan forårsake dengue-sykdom.

Qdenga gis til voksne, ungdom og barn (fra fire år).

Qdenga skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

**Hvordan vaksinen virker**

Qdenga stimulerer kroppens naturlige forsvar (immunsystem). Dette bidrar til å beskytte mot virus som forårsaker denguefeber hvis kroppen utsettes for disse virusene i fremtiden.

**Hva dengue er**

Denguefeber er forårsaket av et virus.

* Viruset spres av mygg (Aedes-mygg).
* Hvis en mygg biter noen med denguefeber, kan den overføre viruset til de neste menneskene den biter.

Dengue overføres ikke direkte fra person til person.

Tegn på denguefeber inkluderer feber, hodepine, smerter bak øynene, muskel- og leddsmerter, kvalme eller oppkast, hovne kjertler eller hudutslett. Tegn på denguefeber varer vanligvis i 2 til 7 dager. Du kan også bli smittet med denguevirus, men viser ingen tegn på sykdom.

Noen ganger kan dengue være alvorlig nok til at du eller barnet ditt må til sykehus, og i sjeldne tilfeller kan det føre til død. Alvorlig denguefeber kan gi deg høy feber og noe av det følgende: alvorlig magesmerter, vedvarende kvalme (oppkast), rask pust, alvorlig blødning, blødning i magen, blødende tannkjøtt, tretthet, følelse av rastløshet, koma, kramper (anfall) og organsvikt.

**2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Qdenga**

For å være sikker på at Qdenga passer for deg eller ditt barn, er det viktig å fortelle legen din, apoteket eller sykepleieren om noen av punktene nedenfor gjelder for deg eller ditt barn. Hvis det er noe du ikke forstår, kan du be legen, apoteket eller sykepleieren om å forklare det.

**Ikke bruk Qdenga** **hvis du eller barnet ditt**

* er allergisk overfor virkestoff(ene) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
* hadde en allergisk reaksjon etter å ha fått Qdenga tidligere. Tegn på en allergisk reaksjon kan omfatte kløende utslett, kortpustethet og hevelse i ansikt og tunge.
* har et svakt immunsystem (kroppens naturlige forsvar). Dette kan skyldes en genetisk defekt eller hiv-infeksjon.
* tar et legemiddel som påvirker immunforsvaret (for eksempel kortikosteroider med høy dose eller cellegift). Legen din vil ikke bruke Qdenga før 4 uker etter at du har avsluttet behandlingen av dette legemidlet.
* er gravid eller ammer.

**Bruk ikke Qdenga dersom noe av det som er nevnt ovenfor er relevant.**

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får Qdenga dersom du eller barnet ditt:

* har en infeksjon med feber. Det kan være nødvendig å utsette vaksinasjonen til infeksjonen er over.
* noen gang har hatt noen helseproblemer etter å ha fått vaksine. Legen din vil nøye vurdere risikoen og fordelene med vaksinasjon.
* noen gang har besvimt etter en injeksjon. Svimmelhet, besvimelse og noen ganger et fall kan forekomme (mest hos unge mennesker) etter, eller til og med før, hvilken som helst injeksjon med en nål.

**Viktig informasjon om beskyttelsen som gis**

Som med enhver vaksine, kan det hende at Qdenga ikke beskytter alle som får den og beskyttelsen kan reduseres over tid. Du kan fremdeles få denguefeber av myggstikk, inkludert alvorlig denguefebersykdom. Du må fortsette å beskytte deg selv eller barnet ditt mot myggstikk, selv etter vaksinasjon med Qdenga.

Etter vaksinasjon bør du oppsøke lege dersom du eller barnet ditt tror at dere kan ha en dengueinfeksjon, og utvikler noen av følgende symptomer: høy feber, alvorlige magesmerter, vedvarende oppkast, rask pust, blødende tannkjøtt, tretthet, rastløshet og blod i oppkast.

**Ytterligere forholdsregler**

Du bør ta forholdsregler for å forhindre myggstikk. Dette inkluderer bruk av insektmiddel, bruk av verneklær og bruk av myggnett.

**Yngre barn**

Barn under 4 år må ikke få Qdenga.

**Andre legemidler og Qdenga**

Qdenga kan gis med hepatitt A-vaksine, gulfebervaksine eller humant papillomavirusvaksine under samme besøk, men må gis på et separat injeksjonssted (en annen del av kroppen, vanligvis den andre armen) under samme besøk.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre vaksiner eller legemidler.

Fortell spesielt legen eller apoteket dersom du eller ditt barn tar følgende legemidler:

* Legemidler som påvirker kroppens naturlige forsvar (immunforsvar), slik som høydose kortikosteroider eller cellegift. I så fall vil legen din ikke bruke Qdenga før 4 uker etter at du har stoppet behandlingen. Dette er fordi Qdenga kanskje ikke fungerer like bra.
* Legemidler som kalles «immunglobuliner» eller blodprodukter som inneholder immunglobuliner, som blod eller plasma. I så fall vil legen din ikke bruke Qdenga før etter 6 uker, og helst ikke før etter 3 måneder etter at du har stoppet behandlingen. Dette er fordi Qdenga kanskje ikke fungerer like bra.

**Graviditet og amming**

Ikke bruk Qdenga dersom du eller datteren din er gravid eller ammer. Dersom du eller datteren din:

* er fertile, må du ta nødvendige forholdsregler for å unngå graviditet i én måned etter Qdenga-vaksinasjon.
* tror at du eller datteren din kan være gravid eller planlegger å bli gravid, spør lege, apotek eller sykepleier om råd før du bruker Qdenga.

**Kjøring og bruk av maskiner**

Qdenga har en mindre påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner i de første dagene etter vaksinering.

**Qdenga inneholder natrium og kalium**

Qdenga inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose på 0,5 ml, og er så godt som «natriumfritt».

Qdenga inneholder mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) per dose på 0,5 ml, og er så godt som «kaliumfritt».

**3. Hvordan Qdenga blir gitt**

Qdenga gis av lege eller sykepleier som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon) i overarmen. Den må ikke injiseres i en blodåre.

Du eller barnet ditt vil få 2 injeksjoner.

Den andre injeksjonen gis 3 måneder etter den første injeksjonen.

Det finnes ingen tilgjengelige data for bruk av personer over 60 år. Spør legen om hjelp til å finne ut om Qdenga kan være det riktige valget for deg.

Qdenga skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

**Instruksjoner om klargjøring av vaksinen er inkludert på slutten av pakningsvedlegget.**

**Dersom du eller barnet ditt glemmer en injeksjon med Qdenga**

* Dersom du eller barnet ditt glemmer en planlagt injeksjon, vil legen din avgjøre når den manglende injeksjonen skal gis. Det er viktig at du eller barnet ditt følger instruksjonene til lege, apotek eller sykepleier om oppfølgingsinjeksjonen.
* Dersom du glemmer eller ikke kan komme tilbake til planlagt tid, må du be lege, apotek eller sykepleier om råd.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av denne vaksinen.

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan Qdenga forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaksjon**

Hvis noen av disse symptomene oppstår etter at du eller barnet ditt har forlatt stedet der du fikk injeksjonen, må du **kontakte lege umiddelbart**:

* pustevansker
* blåfarging av tunge eller lepper
* utslett
* hevelse i ansiktet eller halsen
* lavt blodtrykk som forårsaker svimmelhet eller besvimelse
* plutselig og alvorlig sykdomsfølelse eller uro med blodtrykksfall som fører til svimmelhet og bevisstløshet, hjertebank og pustevansker.

Disse tegnene eller symptomene (anafylaktiske reaksjoner) oppstår vanligvis kort tid etter at injeksjonen er gitt, og mens du eller barnet ditt fortsatt er på klinikken eller legekontoret. De kan også oppstå svært sjelden etter å ha fått enhver vaksine.

Følgende bivirkninger forekom under av studier hos barn, unge mennesker og voksne.

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

* smerter på injeksjonsstedet
* hodepine
* muskelsmerter
* rødhet på injeksjonsstedet
* generell følelse av uvelhet
* svakhet
* infeksjoner i nese eller hals
* feber

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

* Hevelse på injeksjonsstedet
* smerter eller betennelse i nese eller hals
* blåmerker på injeksjonsstedet
* kløe på injeksjonsstedet
* betennelse i hals og mandler
* leddsmerter
* influensalignende sykdom

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

* diaré
* kvalme
* magesmerter
* kvalme (oppkast)
* blødning på injeksjonsstedet
* føle deg ør
* kløende hud
* hudutslett, inkludert blemmer og kløende utbrudd
* elveblest
* trøtthet (fatigue)
* hudfargeendringer på injeksjonsstedet
* betennelse i luftveiene
* rennende nese

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer):

* små røde eller lilla prikker under huden (petekkier)

**Svært sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

* rask hevelse under huden på områder som ansikt, hals, armer og ben
* lave nivåer av blodplater (trombocytopeni)

**Ikke kjent** (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

* plutselig, alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaksjon, med pustevansker, hevelser, svimmelhet, hjertebank, svetting og bevisstløshet.

**Ytterligere bivirkninger hos barn mellom 4 og 5 år:**

**Svært vanlige**(kan påvirke mer enn 1 av 10 personer):

* nedsatt appetitt
* søvnighet
* irritabilitet

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Qdenga**

Oppbevar Qdenga utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Qdenga etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar vaksinen i den ytre esken.

Etter blanding (rekonstituering) med det medfølgende oppløsningsvæsken, skal Qdenga brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, må Qdenga brukes innen 2 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

**6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

**Sammensetning av Qdenga**

* Etter rekonstituering inneholder én dose (0,5 ml):

Dengue virus serotype 1 (levende, svekket)\*: ≥3,3 log10 PFU\*\*/dose

Dengue virus serotype 2 (levende, svekket)#: ≥2,7 log10 PFU\*\*/dose

Dengue virus serotype 3 (levende, svekket)\*: ≥4,0 log10 PFU\*\*/dose

Dengue virus serotype 4 (levende, svekket)\*: ≥4,5 log10 PFU\*\*/dose

\*Produsert i Vero-celler ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi. Type 2 denguevirus modifisert med gener som koder for serotypespesifikke overflateproteiner. Dette produktet inneholder genetisk modifiserte organismer (GMO-er).

#Produsert i Vero-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

\*\*PFU =plakkdannende enheter

* De andre ingrediensene er: α,α-trehalosedihydrat, Poloxamer 407, humant serumalbumin, kaliumdihydrogenfosfat, dinatriumhydrogenfosfat, kaliumklorid, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

**Hvordan Qdenga ser ut og innholdet i pakningen**

Qdenga er pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning. Qdenga leveres som pulver i et enkeltdose-hetteglass og en oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte med to separate nåler eller uten nål.

Pulveret og oppløsningsvæsken må blandes sammen før bruk.

Qdenga pulver og oppløsningsvæske til injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig i pakker på 1 eller 5.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Pulveret er en hvit til off-white kompakt kake.

Oppløsningsvæsken (0,22 % natriumkloridoppløsning) er en klar, fargeløs væske.

Etter rekonstituering er Qdenga en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for partikler.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Takeda Gmbh

Byk-Gulden-Str. 2

78467 Konstanz

Tyskland

**Tilvirker**

Takeda Gmbh

Produksjonssted Singen

Robert-Bosch Str. 8

78224 Singen

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgia**  Takeda Belgia NV  Tel/Tél: +32 2 464 06 11  medinfoEMEA@takeda.com | **Lietuva**  Takeda, UAB, USA  Tlf: +370 521 09 070  medinfoEMEA@takeda.com |
| **България**  Такеда България  Тел: +359 2 958 27 36  medinfoEMEA@takeda.com | **Luxembourg/Luxemburg**  Takeda Belgia NV  Tel/Tél: +32 2 464 06 11  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Tjekkia**  Takeda Pharmaceuticals Tsjekkia s.r.o.  Tel: +420 234 722 722  medinfoEMEA@takeda.com | **Magyarország**  Takeda Pharma Kft.  Tlf: +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.  Τel: +30 210 6387800  medinfoEMEA@takeda.com |
| **Tyskland**  Takeda Gmbh  Tlf: +49 (0) 800 825 3325  medinfoEMEA@takeda.com | **Nederland**  Takeda Nederland B.V.  Tlf: +31 20 203 5492  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Eesti**  Takeda Pharma AS  Tlf: +372 6177 669  medinfoEMEA@takeda.com | **Norge**  Takeda AS  Tlf: 800 800 30  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Ελλάδα**  Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 6387800  medinfoEMEA@takeda.com | **Østerrike**  Takeda Pharma Ges.m.b.H.  Tlf: +43 (0) 800-20 80 50  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Spania**  Takeda Farmacéutica España, S.A.  Tlf: +34 917 90 42 22  medinfoEMEA@takeda.com | **Polen**  Takeda Pharma sp. z o.o.  Tlf: +48 22 306 24 47  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Frankrike**  Takeda Frankrike SAS  Tlf: +33 1 40 67 33 00  medinfoEMEA@takeda.com | **Portugal**  Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  Tlf: +351 21 120 1457  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Hrvatska**  Takeda Pharmaceuticals Kroatia d.o.o.  Tel: +385 1 377 88 96  medinfoEMEA@takeda.com  **Irland**  Takeda Products Ireland Ltd.  Tlf: 1800 937 970  medinfoEMEA@takeda.com | **Romania**  Takeda Pharmaceuticals SRL  Tlf: +40 21 335 03 91  medinfoEMEA@takeda.com  **Slovenia**  Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  Tlf: +386 (0) 59 082 480  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000  medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenská republika**  Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tlf: +421 (2) 20 602 600  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Italia**  Takeda Italia S.p.A.  Tlf: +39 06 502601  medinfoEMEA@takeda.com | **Suomi/Finland**  Takeda Oå  Puh/Tel.: 0800 774 051  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Κύπρος**  Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  Τηλ: +30 2106387800  medinfoEMEA@takeda.com | **Sverige**  Takeda Pharma AB  Tlf: 020 795 079  medinfoEMEA@takeda.com | |
| **Latvia**  Takeda Latvia SIA  Tlf: +371 67840082  medinfoEMEA@takeda.com | **Storbritannia (Nord-Irland)**  Takeda UK Ltd  Tlf: +44 (0) 3333 000 181  medinfoEMEA@takeda.com | |

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

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

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

* Som med alle injiserbare vaksiner, må egnet medisinsk behandling og tilsyn alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon etter administrering av Qdenga.
* Qdenga må ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.
* Qdenga må ikke under noen omstendigheter administreres ved intravaskulær injeksjon.
* Immunisering bør utføres ved subkutan (SC) injeksjon fortrinnsvis i overarmen i området ved deltamuskelen. Qdenga skal ikke administreres ved intramuskulær injeksjon.
* Synkope (besvimelse) kan oppstå etter, eller til og med før, enhver vaksinasjon som en psykogenisk reaksjon på injeksjon med nål. Prosedyrer bør være på plass for å forhindre skader pga. fall og for å håndtere synkopale reaksjoner.

Instruksjoner for rekonstituering av vaksinen med oppløsningsvæske presentert i ferdigfylt sprøyte:

Qdenga er en 2-komponent vaksine som består av et hetteglass som inneholder lyofilisert vaksine og oppløsningsvæske gitt i ferdigfylt sprøyte. Den lyofiliserte vaksinen må rekonstitueres med oppløsningsvæsken før administrasjon.

Qdenga må ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For å rekonstituere Qdenga, bruk kun oppløsningsvæsken (0,22 % natriumkloridoppløsning) i den ferdigfylt sprøyten som følger med vaksinen ettersom det er fritt for konserveringsmidler eller andre anti-virale substanser. Kontakt med konserveringsmidler, antiseptiske midler, rengjøringsmidler og andre antivirale stoffer skal unngås, siden de kan inaktivere vaksinen.

Ta hetteglasset med vaksine og den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæsken ut av kjøleskapet, og plasser dem i romtemperatur i ca. 15 minutter.

|  |  |
| --- | --- |
| **Hetteglass med lyofilisert vaksine** | * Fjern plasthetten fra vaksinens hetteglass, og rengjør overflaten på proppen øverst på hetteglasset ved hjelp av en alkoholserviett. * Fest en steril nål til den ferdigfylte sprøyten og før nålen inn i hetteglasset ned vaksine. Den anbefalte nålen er 23G. * Tilsett oppløsningsvæsken ved å rette nålen mot siden av hetteglasset, mens du sakte trykker på stempelet for å redusere sjansen for å danne bobler. |
| **Rekonstituert vaksine** | * Fjern fingeren fra stempelet, hold enheten på et flatt underlag, virvle hetteglasset rundt forsiktig i begge retninger med nålen montert på sprøyten. * IKKE RIST. Det kan dannes skum og bobler i det rekonstituerte produktet. * La enheten hetteglasset og sprøyten stå en stund til oppløsningen blir klar. Dette tar omtrent 30–60 sekunder. |

Etter rekonstituering skal den resulterende oppløsningen være klar, fargeløs til svakt gul og fri for partikler. Kast vaksinen hvis det finnes partikler og/eller hvis den ser ut til å være misfarget.

|  |  |
| --- | --- |
| **Rekonstituert vaksine** | * Trekk ut hele volumet av den rekonstituerte Qdenga-oppløsningen med den samme sprøyten til det kommer en luftboble i sprøyten. * Fjern nålen og sprøyten fra hetteglasset. * Hold sprøyten med nålen pekende oppover, slå lett på siden av sprøyten for at luftboblene skal bevege seg til toppen. Kast den påmonterte nålen og erstatt den med en ny steril nål, skyv luftboblen ut til det dannes en liten dråpe væske øverst på nålen. Den anbefalte nålen er 25G 16 mm. * Qdenga er klar til å administreres ved subkutan injeksjon. |

Etter rekonstituering skal Qdenga administreres umiddelbart. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt demonstrert i to timer ved romtemperatur (opp til 32,5 °C) fra rekonstituering av hetteglasset med vaksinen. Etter denne tidsperioden skal vaksinen kastes. Ikke legg den tilbake i kjøleskapet.

Av mikrobiologisk hensyn burde Qdenga brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og -betingelser før bruk brukerens ansvar.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**VEDLEGG IV**

# VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

**Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for tetravalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket) [denguevirus, serotype 2, uttrykker denguevirus, serotype 1, overflateproteiner, levende, svekket / denguevirus, serotype 2, uttrykker denguevirus, serotype 3, overflateproteiner, levende, svekket / denguevirus, serotype 2, uttrykker denguevirus, serotype 4, overflateproteiner, levende, svekket / denguevirus, serotype 2, levende, svekket] har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om trombocytopeni og petekkier fra kliniske studier, litteratur og spontane rapporter, inkludert i noen tilfeller en nær tidsmessig sammenheng, og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at det i det minste er en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom tetravalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket) [denguevirus, serotype 2, uttrykker denguevirus, serotype 1, overflateproteiner, levende, svekket / denguevirus, serotype 2, uttrykker denguevirus, serotype 3, overflateproteiner, levende, svekket / denguevirus, serotype 2, uttrykker denguevirus, serotype 4, overflateproteiner, levende, svekket / denguevirus, serotype 2, levende, svekket] og trombocytopeni og petekkier. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen bør endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

**Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for tetravalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket) [denguevirus, serotype 2, uttrykker denguevirus, serotype 1, overflateproteiner, levende, svekket / denguevirus, serotype 2, uttrykker denguevirus, serotype 3, overflateproteiner, levende, svekket / denguevirus, serotype 2, uttrykker denguevirus, serotype 4, overflateproteiner, levende, svekket / denguevirus, serotype 2, levende, svekket] mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder tetravalent vaksine mot denguefeber (levende, svekket) [denguevirus, serotype 2, uttrykker denguevirus, serotype 1, overflateproteiner, levende, svekket / denguevirus, serotype 2, uttrykker denguevirus, serotype 3, overflateproteiner, levende, svekket / denguevirus, serotype 2, uttrykker denguevirus, serotype 4, overflateproteiner, levende, svekket / denguevirus, serotype 2, levende, svekket] er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).