

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Qdenga prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Qdenga prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslABLjeno)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po rekonstituciji 1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

serotip 1 virusa denge (živ, oslABLjen)*: $\geq 3,3 \log_{10}$ PFU**/odmerek

serotip 2 virusa denge (živ, oslABLjen)#: $\geq 2,7 \log_{10}$ PFU**/odmerek

serotip 3 virusa denge (živ, oslABLjen)*: $\geq 4,0 \log_{10}$ PFU**/odmerek

serotip 4 virusa denge (živ, oslABLjen)*: $\geq 4,5 \log_{10}$ PFU**/odmerek

*Pridobljen v celicah Vero s tehnologijo rekombinantne DNA. Geni površinskih proteinov, specifičnih za serotip, vstavljeni v izvirni genom virusa denge tipa 2. To cepivo vsebuje genetsko spremenjene organizme (GSO).

#Pridobljen v celicah Vero s tehnologijo rekombinantne DNA.

**PFU = plakotvorne enote (plaque-forming units)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Pred rekonstitucijo je cepivo bel do belkast liofiliziran prašek (kompaktna pogača).

Vehikel je bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Qdenga je indicirano za preprečevanje vročice denge pri posameznikih, starih od 4 let.

Cepivo Qdenga je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Posamezniki, stari 4 leta ali več

Cepivo Qdenga je treba aplicirati z dvema odmerkoma po 0,5 ml (v mesecu 0 in po 3 mesecih).

Potrebe po pozitivnem odmerku niso ugotovili.

Druga pediatrična populacija (otroci, stari < 4 leta)

Varnost in učinkovitost cepiva Qdenga pri otrocih, mlajših od 4 let, še nista ugotovljeni. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Starejši

Starejšim osebam, starim ≥ 60 let, odmerka ni potrebno posebej prilagajati. Glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

Po popolni rekonstituciji liofiliziranega cepiva z vehiklom je treba cepivo Qdenga dati s subkutanim (s.c.) injiciranjem, po možnosti v nadlaket v predelu deltoidne mišice.

Cepiva Qdenga se ne sme injicirati intravaskularno, intradermalno ali intramuskularno.

Cepiva se v isti injekcijski brizgi ne sme mešati z drugimi cepivi ali parenteralnimi zdravili.

Za navodila o rekonstituciji cepiva Qdenga pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali preobčutljivost na prejšnji odmerek cepiva Qdenga.
- Pri posameznikih s prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo, vključno s tistimi, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, kot so veliki odmerki sistemskih kortikosteroidov (npr. 20 mg/dan ali 2 mg/kg/dan prednizona 2 tedna ali več) v 4 tednih pred cepljenjem ali katero koli drugo zdravilo z znanimi imunosupresivnimi lastnostmi, vključno s kemoterapijo. Čas, v katerem se je treba izogibati cepljenju po imunosupresivnem zdravljenju, je potrebno določiti individualno, pri vsakem posamezniku posebej.
- Posamezniki s simptomatsko ali asimptomatsko okužbo z virusom HIV, če imajo znake oslabiljenega delovanja imunskega sistema.
- Nosečnice (glejte poglavje 4.6).
- Doječe matere (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Anafilaksija

Pri posameznikih, ki so prejeli cepivo Qdenga, so poročali o anafilaksiji. Večina primerov se je pojavila v 30 minutah po cepljenju. Podobno kot pri vseh injiciranih cepivih mora biti vedno na voljo ustrezno zdravljenje in spremljanje za primere redke anafilaktične reakcije po injiciranju cepiva.

Pregled anamneze

Pred cepljenjem je treba pregledati bolnikovo anamnezo (zlasti glede predhodnih cepljenj in morebitnih preobčutljivostnih reakcij, ki so se pojavili po cepljenju).

Sočasna bolezen

Cepljenje s cepivom Qdenga je treba odložiti pri osebah s hudo akutno vročinsko boleznijo. Prisotnost manjše okužbe, kot je prehlad, ne sme biti razlog za odlog cepljenja.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Zaščitni imunski odziv na cepivo Qdenga morda ne bo dosežen pri vseh cepivih proti vsem serotipom virusa denga in lahko sčasoma oslabi (glejte poglavje 5.1). Trenutno ni znano, ali lahko pomanjkanje zaščite povzroči hujšo obliko vročice denga. Priporočljivo je, da po cepljenju nadaljujete z osebnimi zaščitnimi ukrepi proti pikom komarjev. Posamezniki morajo poiskati zdravniško pomoč, če razvijejo simptome vročice denga ali opozorilne znake vročice denga.

O uporabi cepiva Qdenga pri osebah, starejših od 60 let, ni podatkov, pri bolnikih s kroničnimi zdravstvenimi stanji pa so podatki omejeni.

Anksiozne reakcije

Ob cepljenju se lahko kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo pojavijo s tesnobo povezane reakcije, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopo), hiperventilacijo in s stresom povezane reakcije. Pomembno je poskrbeti za previdnostne ukrepe, da bi preprečili poškodbe zaradi omedlevice.

Ženske v rodni dobi

Kot pri drugih živih oslabljenih cepivih, ženske v rodni dobi ne smejo zanositi vsaj en mesec po cepljenju (glejte poglavji 4.6 in 4.3).

Drugo

Cepivo Qdenga se ne sme dajati z intravaskularnim, intradermalnim ali intramuskularnim injiciranjem.

Pomožne snovi

Cepivo Qdenga vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Cepivo Qdenga vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje z imunoglobulini ali izdelke iz krvi z imunoglobulini, na primer kri ali plazmo, je priporočljivo z uporabo cepiva Qdenga počakati vsaj 6 tednov oziroma bolj priporočljivo 3 mesece po koncu takšnega zdravljenja, da se prepreči nevtralizacija oslabljenih virusov v cepivu.

Cepiva Qdenga se ne sme uporabiti pri osebah, ki prejmejo imunosupresivno zdravljenje, na primer velike odmerke kortikosteroidov v 4 tednih pred cepljenjem ali katera koli druga zdravila z znanimi imunosupresivnimi lastnostmi, vključno s kemoterapijo (glejte poglavje 4.3). Pri vsakem posamezniku posebej je treba določiti čas, v katerem se je treba izogibati cepljenju po imunosupresivnem zdravljenju.

Uporaba z drugimi cepivi

Če je treba cepivo Qdenga dati sočasno z drugim cepivom za injiciranje, je treba cepivi vedno injicirati na različni mesti.

Cepivo Qdenga se lahko uporabi sočasno s cepivom proti hepatitisu A. Sočasno jemanje zdravila je bilo preučeno pri odraslih.

Cepivo Qdenga se lahko uporabi sočasno s cepivom proti rumeni mrzlici. V klinični študiji, v kateri je sodelovalo približno 300 odraslih preskušancev, ki so sočasno prejeli cepivo Qdenga in cepivo proti rumeni mrzlici 17D, ni bilo nobenega vpliva na stopnjo serološke zaščite proti rumeni mrzlici. Odziv protiteles proti virusu denge je bil po sočasni uporabi cepiva Qdenga in cepiva 17D proti rumeni mrzlici zmanjšan. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

Cepivo Qdenga se lahko uporabi sočasno s cepivom proti humanemu papiloma virusu (HPV) (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi ne smejo zanositi vsaj en mesec po cepljenju. Ženskam, ki nameravajo zanositi, je treba svetovati, naj odložijo cepljenje (glejte poglavji 4.4 in 4.3).

Nosečnost

Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Podatki o uporabi cepiva Qdenga pri nosečnicah so omejeni. Ti podatki ne zadostujejo za zaključek, da cepivo Qdenga nima potencialnih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka in ploda, porod ter postnatalni razvoj.

Cepivo Qdenga je živo oslajeno cepivo, zato je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se cepivo Qdenga izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Cepivo Qdenga je med dojenjem kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Specifičnih študij plodnosti pri ljudeh niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Qdenga ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah so bile najpogostejše poročane reakcije pri preskušancih, starih od 4 do 60 let, bolečina na mestu injiciranja (50 %), glavobol (35 %), mialgija (31 %), eritem na mestu injiciranja (27 %), splošno slabo počutje (24 %), astenija (20 %) in zvišana telesna temperatura (11 %).

Ti neželeni učinki so se pojavili v 2 dneh po injiciranju, bili so blagi do zmerni in kratkotrajni (1 do 3 dni), po drugem injiciranju cepiva Qdenga pa so bili manj pogosti kot po prvem.

Viremija zaradi cepiva

V klinični študiji DEN-205 so prehodno viremijo zaradi cepiva opazili po cepljenju s cepivom Qdenga pri 49 % sodelujočih v študiji, ki pred tem niso bili okuženi z virusom denge, in pri 16 % udeležencev

v študiji, ki so bili predhodno okuženi z virusom denga. Viremija zaradi cepiva se je običajno začela drugi teden po prvi injekciji in je v povprečju trajala 4 dni. Viremija zaradi cepiva je bila pri nekaterih preiskovancih povezana s prehodnimi, blagimi do zmernimi simptomi, kot so glavobol, artralgiya, mialgiya in izpuščaj, ki se lahko pojavijo tudi pri virusu denga. Viremijo zaradi cepiva so redko opazili po drugem odmerku.

Diagnostični testi za virus denga so lahko pozitivni med viremijo zaradi cepiva in jih ni mogoče uporabiti za razlikovanje med viremijo zaradi cepiva in okužbo z virusom denga divjega tipa.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, povezani z uporabo cepiva Qdenga, pridobljeni iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja trženja, so prikazani spodaj (**preglednica 1**).

Spodaj predstavljen varnostni profil temelji na podatkih, pridobljenih v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah, in izkušnjah iz obdobja trženja. Skupna analiza kliničnih študij je vključevala podatke 14 627 udeležencev študije, starih od 4 do 60 let (13 839 otrok in 788 odraslih), cepljenih s cepivom Qdenga. Vključevala je podskupino za reaktogenost, ki jo je sestavljalo 3830 udeležencev (3042 otrok in 788 odraslih).

Neželeni učinki so navedeni po naslednjih kategorijah pogostnosti:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Občasni: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Redki: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$

Zelo redki: $< 1/10\,000$

Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Preglednica 1: Neželeni učinki iz kliničnih študij (starost 4 do 60 let) in izkušnje iz obdobja trženja (starost 4 leta in več)

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba zgornjih dihal ^a
	pogosti	nazofaringitis faringotonzillitis ^b
	občasni	bronhitis rinitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	trombocitopenija ^c
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost	anafilaktična reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom ^c
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit ^d
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	razdražljivost ^d
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol somnia ^d
	občasni	omotica
Očesne bolezni	neznana pogostnost	bolečine v očeh ^c
Bolezni prebavil	občasni	diareja siljenje na bruhanje bolečine v trebuhu bruhanje
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj ^e pruritus ^f urtikarija
	redki	petehije ^c
	zelo redki	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mialgiya
	pogosti	artralgiya

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja splošno slabo počutje astenija zvišana telesna temperatura
	pogosti	oteklina na mestu injiciranja podplutba na mestu injiciranja ^f pruritus na mestu injiciranja ^f gripi podobna bolezen
	občasni	krvavitev na mestu injiciranja ^f utrujenost ^f obarvanost mesta injiciranja ^f

^a Vključuje okužbo zgornjih dihalnih poti in virusno okužbo zgornjih dihalnih poti

^b Vključuje faringotonzilitis in tonzilitis

^c Neželeni učinek, opažen v obdobju trženja

^d Zbrano v kliničnih študijah pri otrocih, mlajših od 6 let

^e Vključuje izpuščaj, virusni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj

^f Poročajo pri odraslih v kliničnih študijah

Pediatrska populacija

Pediatrski podatki pri preskušancih, starih od 4 do 17 let

Združeni podatki o varnosti iz kliničnih preskušanj so na voljo za 13 839 otrok (9210 starih od 4 do 11 let in 4629 starih od 12 do 17 let). To vključuje podatke o reaktogenosti, zbrane pri 3042 otrocih (1865 starih od 4 do 11 let in 1177 starih od 12 do 17 let).

Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih so se povečini ujemali s tistimi pri odraslih. Neželeni učinki, o katerih so poročali pogostejše pri otrocih kot pri odraslih, so bili zvišana telesna temperatura (11 % v primerjavi s 3 %), okužba zgornjih dihal (11 % v primerjavi s 3 %), nazofaringitis (6 % v primerjavi z 0,6 %), faringotonzilitis (2 % v primerjavi z 0,3 %) in gripi podobna bolezen (1 % v primerjavi z 0,1 %). Neželeni učinki, o katerih so poročali manj pogosto pri otrocih kot pri odraslih, so bili eritem na mestu injiciranja (2 % v primerjavi s 27 %), siljenje na bruhanje (0,03 % v primerjavi z 0,8 %) in artralgija (0,03 % v primerjavi z 1 %).

Naslednje reakcije so zbrali pri 357 otrocih, mlajših od 6 let, ki so bili cepljeni s cepivom Qdenga: zmanjšan apetit (17 %), somnolenca (13 %) in razdražljivost (12 %).

Pediatrski podatki pri preskušancih do 4. leta starosti, tj. zunaj starostne indikacije

Reaktogenost pri preiskovancih do 4. leta starosti so ocenili pri 78 preskušancih, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Qdenga, pri čemer je 13 preiskovancev prejelo režim z 2 odmerkoma. Reakcije, o katerih so poročali zelo pogosto, so bile razdražljivost (25 %), zvišana telesna temperatura (17 %), bolečina na mestu injiciranja (17 %) in izguba apetita (15 %). Pogosto so poročali o somnolenci (8 %) in eritemu na mestu injiciranja (3 %). Otekanja na mestu injiciranja pri preskušancih do 4. leta starosti niso opazili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročil o primerih prevelikega odmerjanja ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, virusna cepiva, oznaka ATC: J07BX04

Mehanizem delovanja

Cepivo Qdenga vsebuje žive oslABLJENE viruse denga. Primarni mehanizem delovanja cepiva Qdenga je podvajanje lokalnih in eliciranih humoralnih in celičnih imunskih odzivov proti štirim serotipom virusa denga.

Klinična učinkovitost

Klinično učinkovitost cepiva Qdenga so ocenili v študiji DEN-301, ključni, dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji 3. faze, izvedeni v petih državah Latinske Amerike (Brazilija, Kolumbija, Dominikanska republika, Nikaragva, Panama) in v treh državah v Aziji (Šrilanka, Tajski, Filipini). V skupino s cepivom Qdenga oz. placebom je bilo randomiziranih (v razmerju 2 proti 1) skupno 20 099 otrok, starih od 4 do 16 let, ne glede na predhodno okužbo z virusom denga.

Učinkovitost so ocenili z aktivnim nadzorom v celotnem trajanju študije. Vsak preskušaneec z vročinsko boleznijo (opredeljeno kot zvišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 2 ali 3 zaporedne dni) je moral obiskati raziskovalno ustanovo za oceno vročice denga. Preskušanci/skrbniki so bili vsaj enkrat tedensko opozorjeni na to zahtevo, da bi zagotovili maksimalno zaznavanje vseh simptomatskih, virološko potrjenih primerov denga (VCD – virologically-confirmed dengue). Vročinske epizode so bile potrjene z validirano, kvantitativno metodo RT-PCR za zaznavanje specifičnih serotipov virusa denga.

Podatki o klinični učinkovitosti za preskušance, stare od 4 do 16 let

Rezultati učinkovitosti cepiva (UC) glede na primarni opazovani dogodek (vročica VCD, ki se pojavi od 30 dni do 12 mesecev po drugem cepljenju) so prikazani v **preglednici 2**. Povprečna starost populacije preskušanja po protokolu v starostnih skupinah je bila 9,6 leta (standardni odklon 3,5 leta) z 12,7 % preiskovancev, starih od 4 do 5 let, 55,2 % preiskovancev, starih od 6 do 11 let in 32,1 % preiskovancev, starih od 12 do 16 let. Od tega je bilo 46,5 % žensk v Aziji in 53,5 % v Latinski Ameriki, 49,5 % je bilo žensk, 50,5 % pa moških. Serološki status denga ob izhodišču (pred prvim injiciranjem) je bil pri vseh preskušancih ocenjen na podlagi mikronevtralizacijskega testa (MNT_{50}), da se omogoči ocena učinkovitosti cepiva (UC) z izhodiščno vrednostjo serološkega statusa. Stopnja seronegativnosti za virus denga v izhodišču je za celokupno populacijo po protokolu znašala 27,7 %.

Preglednica 2: Učinkovitost cepiva pri preprečevanju vročice VCD, ki jo je povzročil kateri koli serotip od 30 dni do 12 mesecev po drugem cepljenju v študiji DEN-301 (v skladu s protokolom)^a

	cepivo Qdenga N = 12 700 ^b	Placebo N = 6316 ^b
Vročica VCD, n (%)	61 (0,5)	149 (2,4)
Učinkovitost cepiva (95-odstotni IZ) (%)	80,2 (73,3; 85,3)	
p-vrednost	< 0,001	

IZ: interval zaupanja; n: število preskušancev z zvišano telesno temperaturo; VCD: virološko potrjena denga

^a Primarna analiza podatkov o učinkovitosti je temeljila na naboru po protokolu, ki je bil sestavljen iz vseh randomiziranih preiskovancev, ki niso pomembneje kršili protokola, vključno s tem, da niso prejeli obeh odmerkov pravilno dodeljenega cepiva Qdenga ali placeba.

^b Število ovrednotenih preskušancev

Rezultati UC glede na sekundarne opazovane dogodke, preprečevanje hospitalizacije zaradi vročice VCD, preprečevanje vročice VCD glede na serološki status in serotip in preprečevanje hude oblike vročice VCD so prikazani v **preglednici 3**. Za hudo obliko vročice VCD sta bila upoštevana dva opazovana dogodka: klinično hudi primeri VCD in primeri VCD, ki izpolnjujejo merila SZO za hemoragično vročico denga (DHF - Dengue Haemorrhagic Fever) iz leta 1997. Merila, uporabljena v preskušanju DEN-301 za oceno stopnje resnosti VCD s strani neodvisnega „Odbora za oceno resnosti primera denge (DCAC - Dengue Case severity Adjudication Committee)“, so temeljila na smernicah SZO 2009. DCAC je ocenil vse primere hospitalizacije zaradi VCD z uporabo vnaprej določenih meril, ki so vključevala oceno nenormalnosti krvavitve, uhajanja plazme, delovanja jeter, delovanja ledvic, delovanja srca, centralnega živčnega sistema in šoka. V preskušanju DEN-301 so bili primeri VCD, ki ustrezajo merilom SZO 1997 za DHF, prepoznani z uporabo programiranega algoritma, tj. brez uporabe medicinske presoje. Ta merila so v veliki meri vključevala prisotnost zvišane telesne temperature, ki je trajala 2 do 7 dni, hemoragično nagnjenost, trombocitopenijo in znake uhajanja plazme.

Preglednica 3: Učinkovitost cepiva pri preprečevanju hospitalizacije zaradi vročice VCD, vročice VCD glede na serotip virusa denge, vročice VCD glede na serološki status denge ob izhodišču in hudih oblik denge od 30 dni do 18 mesecev po drugem cepljenju v študiji DEN-301 (nabor po protokolu)

	cepivo Qdenga N = 12 700 ^a	Placebo N = 6316 ^a	UC (95-odstotni IZ)
UC pri preprečevanju hospitalizacije zaradi vročice VCD^b, n (%)			
Hospitalizacija zaradi vročice VCD ^c	13 (0,1)	66 (1,0)	90,4 (82,6; 94,7) ^d
UC pri preprečevanju vročice VCD glede na serotip virusa denge, n (%)			
Vročica VCD, ki jo povzroča DENV-1	38 (0,3)	62 (1,0)	69,8 (54,8; 79,9)
Vročica VCD, ki jo povzroča DENV-2	8 (< 0,1)	80 (1,3)	95,1 (89,9; 97,6)
Vročica VCD, ki jo povzroča DENV-3	63 (0,5)	60 (0,9)	48,9 (27,2; 64,1)
Vročica VCD, ki jo povzroča DENV-4	5 (< 0,1)	5 (< 0,1)	51,0 (–69,4; 85,8)
UC pri preprečevanju vročice VCD glede na serološki status denge ob izhodišču, n (%)			
Vročica VCD pri vseh preskušancih	114 (0,9)	206 (3,3)	73,3 (66,5; 78,8)
Vročica VCD pri seropozitivnih preskušancih ob izhodišču	75 (0,8)	150 (3,3)	76,1 (68,5; 81,9)
Vročica VCD pri seronegativnih preskušancih ob izhodišču	39 (1,1)	56 (3,2)	66,2 (49,1; 77,5)
UC pri preprečevanju DHF zaradi katerega koli serotipa virusa denge, n (%)			
Skupaj	2 (< 0,1)	7 (0,1)	85,9 (31,9; 97,1)
UC pri preprečevanju hude oblike denge zaradi katerega koli serotipa virusa denge, n (%)			
Skupaj	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)	2,3 (–97,5; 91,1)

UC: učinkovitost cepiva; IZ: interval zaupanja; n: število preskušancev; VCD: virološko potrjena denga; DENV: serotip virusa denge

^a Število ovrednotenih preskušancev

^b Ključni sekundarni opazovani dogodek

^c Večina opazovanih primerov je bila posledica DENV-2 (0 primerov v skupini s cepivom Qdenga in 46 primerov v skupini s placebom)

^d p-vrednost < 0,001

Zgodnji nastop zaščite je bil opažen pri preiskovalni UC 81,1 % (95-% IZ: 64,1 %; 90,0 %) proti vročici VCD, ki jo povzročajo vsi serotipi, združeni od prvega cepljenja do drugega cepljenja.

Dolgotrajna zaščita

V študiji DEN-301 so izvedli številne raziskovalne analize za oceno dolgoročne zaščite od prvega odmerka do 4,5 let po drugem odmerku (**preglednica 4**).

Preglednica 4: Učinkovitost cepiva pri preprečevanju vročice VCD in hospitalizacije na splošno, pri izhodiščnem serološkem statusu denge in proti posameznim serotipom pri izhodiščnem serološkem statusu od prvega odmerka do 54 mesecev po drugem odmerku v študiji DEN-301 (podatki o varnosti)

	cepivo Qdenga n/N	Placebo n/N	UC (95-odstotni IZ) pri preprečevanju vročice VCD ^a	cepivo Qdenga n/N	Placebo n/N	UC (95-odstotni IZ) pri preprečevanju hospitalizacije zaradi vročice VCD ^a
Skupaj	442/13 380	547/6687	61,2 (56,0; 65,8)	46/13 380	142/6687	84,1 (77,8; 88,6)
Seronegativni ob izhodišču, N = 5,546						
Kateri koli serotip	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	NP ^c
Seropozitivni ob izhodišču, N = 14,517						
Kateri koli serotip	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	NP ^c

UC: učinkovitost cepiva; IZ: interval zaupanja; VCD: virološko potrjena denga; n: število preskušancev, N: število ovrednotenih preskušancev. NP: ni navedeno

^a Raziskovalne analize; študija ni bila sposobna niti ni bila zasnovana tako, da bi dokazala razliko med skupino s cepivom in skupino s placebom

^b Približno z uporabo enostranskega 95-odstotnega IZ.

^c Ocena UC ni navedena, ker je bilo za TDV in placebo opazovanih manj kot 6 primerov.

Poleg tega je bila UC pri preprečevanju DHF, ki jo je povzročil kateri koli serotip, 70-odstotna (95-% IZ: 31,5 %; 86,9 %) in pri preprečevanju klinično hudih primerov VCD, ki jih je povzročil kateri koli serotip, 70,2-odstotna (95-% IZ: -24,7 %; 92,9 %).

UC je bila pri preprečevanju VCD ugotovljena za vse štiri serotipe pri za virus denge seropozitivnih preskušanih ob izhodišču. Pri za virus denge seronegativnih preskušanih ob izhodišču je bila UC dokazana za DENV-1 in DENV-2, a ne za DENV-3, zaradi nižje incidence primerov DENV-4 pa je ni bilo mogoče dokazati (**preglednica 4**).

Opravljen je bil analiza za posamično leto do štiri leta in pol po drugem odmerku (**preglednica 5**).

Preglednica 5: Učinkovitost cepiva pri preprečevanju vročice VCD in hospitalizacije na splošno ter pri izhodiščnem serološkem statusu denge v letnih intervalih 30 dni po drugem odmerku v študiji DEN-301 (nabor po protokolu)

		UC (95-odstotni IZ) pri preprečevanju vročice VCD N ^a = 19 021	UC pri preprečevanju hospitalizacije zaradi vročice VCD (95-% IZ) N ^a = 19 021
1. leto ^b	Skupaj	80,2 (73,3; 85,3)	95,4 (88,4; 98,2)
	Glede na serološki status denge ob izhodišču		
	Seropozitivni	82,2 (74,5; 87,6)	94,4 (84,4; 98,0)
	Seronegativni	74,9 (57,0; 85,4)	97,2 (79,1; 99,6)
2. leto ^c	Skupaj	56,2 (42,3; 66,8)	76,2 (50,8; 88,4)
	Glede na serološki status denge ob izhodišču		
	Seropozitivni	60,3 (44,7; 71,5)	85,2 (59,6; 94,6)
	Seronegativni	45,3 (9,9; 66,8)	51,4 (-50,7; 84,3)
3. leto ^d	Skupaj	45,0 (32,9; 55,0)	70,8 (49,6; 83,0)
	Glede na serološki status denge ob izhodišču		
	Seropozitivni	48,7 (34,8; 59,6)	78,4 (57,1; 89,1)
	Seronegativni	35,5 (7,4; 55,1)	45,0 (-42,6; 78,8)
4. leto ^e	Skupaj	62,8 (41,4; 76,4)	96,4 (72,2; 99,5)
	Glede na serološki status denge ob izhodišču		
	Seropozitivni	64,1 (37,4; 79,4)	94,0 (52,2; 99,3)
	Seronegativni	60,2 (11,1; 82,1)	NP ^f

UC: učinkovitost cepiva; IZ: interval zaupanja; VCD: virološko potrjena denga; NP: ni navedeno; N: skupno število oseb v posamezni skupini analize, ^a število preiskovancev, ki so jih ocenjevali vsako leto, je različno.

^b 1. leto se nanaša na 11-mesečno obdobje, ki se začne 30 dni po drugem odmerku.

^c 2. leto se nanaša na 13- do 24-mesečno obdobje, ki se začne po drugem odmerku.

^d 3. leto se nanaša na 25- do 36-mesečno obdobje, ki se začne po drugem odmerku.

^e 4. leto se nanaša na 37- do 48-mesečno obdobje, ki se začne po drugem odmerku.

^f Ocena UC ni navedena, ker je bilo za TDV in placebo opazovanih manj kot 6 primerov.

Podatki o klinični učinkovitosti za preskušance, stare od 17 let

Pri preskušancih, starih od 17 let, ni bila izvedena nobena študija klinične učinkovitosti. Učinkovitost cepiva Qdenga pri osebah, starih 17 let in več, se kaže iz klinične učinkovitosti v starosti 4 do 16 let s premostitvijo podatkov o imunogenosti (glejte spodaj).

Imunogenost

V odsotnosti korelacije zaščite za vročico denge bo treba klinični pomen podatkov o imunogenosti še natančneje pojasniti.

Podatki o imunogenosti za preskušance, stare od 4 do 16 let, na endemičnih območjih

Geometrični povprečni titri (GMT- Geometric Mean Titres) glede na serološki status denge ob izhodišču pri preskušancih, starih od 4 do 16 let, v študiji DEN-301 so prikazani v **preglednici 6**.

Preglednica 6: Imunogenost glede na serološki status denge ob izhodišču v študiji DEN-301 (skladno s protokolom za imunogenost)^a

	Seropozitivni ob izhodišču		Seronegativni ob izhodišču	
	Pred cepljenjem N = 1816*	1 mesec po 2. odmerku N = 1621	Pred cepljenjem N = 702	1 mesec po 2. odmerku N = 641
DENV-1				
GMT	411,3	2115,2	5,0	184,2
95-% IZ	(366,0; 462,2)	(1957,0; 2286,3)	NO**	(168,6; 201,3)
DENV-2				
GMT	753,1	4897,4	5,0	1729,9
95-% IZ	(681,0; 832,8)	(4645,8; 5162,5)	NO**	(1613,7; 1854,6)
DENV-3				
GMT	357,7	1761,0	5,0	228,0
95-% IZ	(321,3; 398,3)	(1645,9; 1884,1)	NO**	(211,6; 245,7)
DENV-4				
GMT	218,4	1129,4	5,0	143,9
95-% IZ	(198,1; 240,8)	(1066,3; 1196,2)	NO**	(133,6; 155,1)

N: število ovrednotenih preskušancev; DENV: virus denge; GMT: geometrični povprečni titer (Geometric Mean Titer); IZ: interval zaupanja; NO: ni ocenjeno

^a Podskupina imunogenosti je bila naključno izbrana podskupina preiskovancev, nabor po protokolu za imunogenost pa nabor preiskovancev iz te podskupine, ki spadajo tudi v nabor za protokol

* Za DENV-2 in DENV-3: N = 1815

** Vsi preskušanci so imeli vrednosti GMT pod LLOD (10), zato so poročali o 5 brez vrednosti za IZ.

Podatki o imunogenosti za preskušance, stare od 18 do 60 let, na neendemičnih območjih

Imunogenost cepiva Qdenga pri odraslih, starih od 18 do 60 let, so ocenili v DEN-304, dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji 3. faze v neendemični državi (ZDA). Vrednosti za GMT po 2. odmerku so prikazane v **preglednici 7**.

Preglednica 7: Vrednosti GMT nevtralizirajočih protiteles proti virusu denge v študiji DEN-304 (nabor po protokolu)

	Seropozitivni ob izhodišču*		Seronegativni ob izhodišču*	
	Pred cepljenjem N = 68	1 mesec po 2. odmerku N = 67	Pred cepljenjem N = 379	1 mesec po 2. odmerku N = 367
DENV-1				
GMT	13,9	365,1	5,0	268,1
95-% IZ	(9,5; 20,4)	(233,0; 572,1)	NO**	(226,3; 317,8)
DENV-2				
GMT	31,8	3098,0	5,0	2956,9
95-% IZ	(22,5; 44,8)	(2233,4; 4297,2)	NO**	(2635,9; 3316,9)
DENV-3				
GMT	7,4	185,7	5,0	128,9
95-% IZ	(5,7; 9,6)	(129,0; 267,1)	NO**	(112,4; 147,8)
DENV-4				
GMT	7,4	229,6	5,0	137,4
95-% IZ	(5,5; 9,9)	(150,0; 351,3)	NO**	(121,9; 155,0)

N: število ovrednotenih preskušancev; DENV: virus denge; GMT: geometrični povprečni titer (Geometric Mean Titer); IZ: interval zaupanja; NO: ni ocenjeno

* Združeni podatki za serije tetravalentnega cepiva proti dengi 1, 2 in 3

** Vsi preskušanci so imeli vrednosti GMT pod LLOD (10), zato so poročali o 5 brez vrednosti za IZ.

Premostitev učinkovitosti temelji na podatkih o imunogenosti in rezultatih analize neinferiornosti, ki je primerjala teoretične GMT po cepljenju pri seronegativnih populacijah ob izhodišču v študijah

DEN-301 in DEN-304 (**preglednica 8**). Kljub temu, da dejanska razsežnost učinkovitosti glede na učinkovitost, opaženo pri otrocih in mladostnikih, ni znana, je pri odraslih pričakovati zaščito pred dengo.

Preglednica 8: Razmerja GMT med na dengo seronegativnimi preskušanci ob izhodišču v študijah DEN-301 (4–16 let) in DEN-304 (18–60 let) (nabor za imunogenost po protokolu)

Razmerje GMT* (95-odstotni IZ)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1 m po 2. odmerku	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 po 2. odmerku	0,62 (0,51; 0,76)	0,66 (0,57; 0,76)	0,98 (0,84; 1,14)	1,01 (0,86; 1,18)

DENV: virus denga; GMT: geometrični povprečni titer; IZ: interval zaupanja; m: mesec/-i

*Neinferiornost: zgornja meja 95-odstotnega IZ manj kot 2,0.

Dolgoročna persistenca protiteles

Dolgoročna persistenca nevtralizirajočih protiteles je bila ugotovljena v študiji DEN-301 s titri, ki so za vse štiri serotipe ostali precej nad ravniyo pred cepljenjem, vse do 51 mesecev po prvem odmerku.

Sočasna uporaba s cepivi proti HPV

V študiji DEN-308, ki je vključevala približno 300 preiskušancev, starih od 9 do 14 let, ki so cepivo Qdenga prejeli sočasno z 9-valentnim cepivom proti HPV, ni bilo učinka na imunski odziv na cepivo proti HPV. V študiji so preskušali le sočasno uporabo prvih odmerkov cepiva Qdenga in 9-valentnega cepiva proti HPV. V študiji niso neposredno ocenjevali neinferiornosti imunskega odziva na cepivo Qdenga, kadar so sočasno uporabili cepivo Qdenga in 9-valentno cepivo proti HPV. Pri populaciji, ki je bila seronegativna na dengo, so bili odzivi protiteles na virus denga po sočasnem dajanju v enakem razponu kot v študiji 3. faze (DEN-301), kjer je bila dokazana učinkovitost proti VCD in hospitalizaciji zaradi VCD.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetičnih študij s cepivom Qdenga niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti na osnovi konvencionalnih študij enega samega odmerka, lokalne tolerance, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ter toksičnih učinkov na reprodukcijo in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študiji porazdelitve in izločanja niso ugotovili izločanja RNA iz cepiva Qdenga v blato in urin, kar potrjuje majhno tveganje za širjenje v okolje ali prenos s cepljenih oseb. Študija nevrovirulence kaže, da cepivo Qdenga ni nevrotoksično.

Čeprav ni bila ugotovljena nobena pomembna nevarnost, je pomen študij reprodukcijske toksičnosti omejen, saj kunci niso dovzetni za okužbo z virusom denga.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

α,α -trehaloza dihidrat

poloksamer 407

humani serumski albumin

kalijev dihidrogenfosfat

natrijev hidrogenfosfat

kalijev klorid

natrijev klorid

Vehikel:

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi cepivi ali zdravili z izjemo priloženega vehikla.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom je treba cepivo Qdenga uporabiti takoj.

Če cepiva Qdenga ne uporabite takoj, ga morate uporabiti v 2 urah.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 2 uri pri sobni temperaturi (do 32,5 °C) od časa rekonstitucije vial s cepivom. Po tem obdobju je treba cepivo zavreči. Ne vrnite ga v hladilnik.

Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo Qdenga uporabiti takoj. Če cepiva ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji cepiva Qdenga glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Qdenga prašek in vehikel za raztopino za injiciranje:

- Prašek (1 odmerek) v stekleni viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma) in aluminijastim tesnilom z zeleno plastično odstranljivo zaporko + 0,5 ml vehikla (1 odmerek) v stekleni viali (steklo tipa I) z zamaškom (brombutilna guma) in aluminijastim tesnilom z vijolično odstranljivo plastično zaporko.

Velikost pakiranja po 1 ali 10.

Qdenga prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

- Prašek (1 odmerek) v viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma) in aluminijastim tesnilom z zeleno plastično odstranljivo zaporko + 0,5 ml vehikla (1 odmerek) v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (brombutil) in zaporko (polipropilen) z 2 ločenima iglama.

Velikost pakiranja po 1 ali 5.

- Prašek (1 odmerek) v viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma) in aluminijskim tesnilom z zeleno plastično odstranljivo zaporko + 0,5 ml vehikla (1 odmerek) v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (brombutil) in zaporko (polipropilen) brez igel.

Velikost pakiranja po 1 ali 5.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

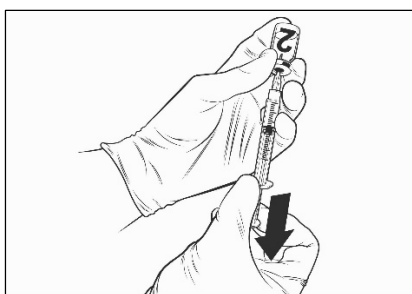
Navodila za rekonstitucijo cepiva z vehiklom v viali

Cepivo Qdenga je dvokomponentno cepivo, sestavljeno iz vial, ki vsebuje liofilizirano cepivo, in vial, ki vsebuje vehikel. Liofilizirano cepivo je treba pred uporabo rekonstituirati z vehiklom.

Uporabljajte samo sterilne brizge za rekonstitucijo in injiciranje cepiva Qdenga. Cepiva Qdenga se ne sme mešati z drugimi cepivi v isti injekcijski brizgi.

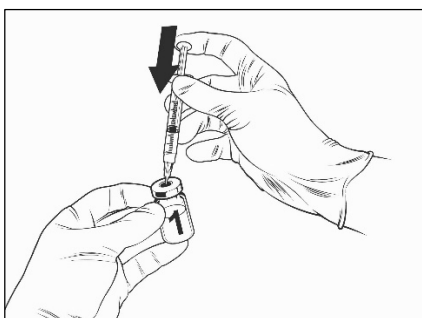
Za rekonstitucijo cepiva Qdenga uporabljajte samo vehikel (0,22-% raztopina natrijevega klorida), ki je priložen cepivu, saj ne vsebuje konzervansov ali drugih protivirusnih snovi. Izogibajte se stiku s konzervansi, antiseptiki, detergenti in drugimi protivirusnimi snovmi, saj lahko inaktivirajo cepivo.

Iz hladilnika vzemite cepivo in vialo z vehiklom.



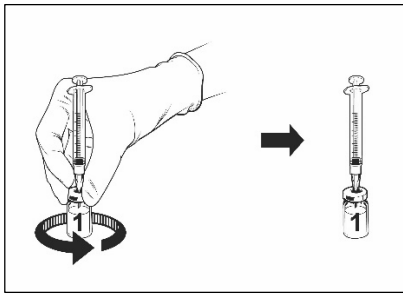
Viala z vehiklom

- Z obeh vial odstranite zaporki in z alkoholnim robčkom očistite površino zamaškov na vrhu vial.
- Na sterilno 1-ml injekcijsko brizgo pritrdite sterilno iglo in jo vstavite v vialo z vehiklom. Priporočena igla je velikosti 23 G.
- Počasi pritiskajte bat do konca navzdol.
- Vialo obrnite na glavo, izvlecite celotno vsebino vial in izvlecite bat do oznake 0,75 ml. Znotraj injekcijske brizge morate videti mehurček.
- Obrnite injekcijsko brizgo, da vrnete mehurček nazaj do bata.



Viala z liofiliziranim cepivom

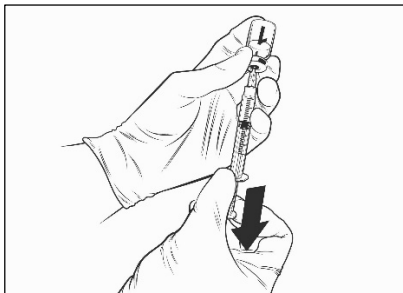
- Iglo sklopa injekcijske brizge vstavite v liofilizirano vialo s cepivom.
- Usmerite tok vehikla proti stranici vial, medtem pa počasi pritiskajte bat, da zmanjšate možnost nastanka mehurčkov.



Rekonstituirano cepivo

- Odstranite prst z bata in imejte injekcijsko brizgo na ravni površini ter vialo s pritrjeno injekcijsko brizgo z iglo nežno zavrtite v obe smeri.
- **NE STRESAJTE.** V rekonstituiranem cepivu se lahko pojavijo pena in mehurčki.
- Vialo in injekcijsko brizgo pustite nekaj časa stati, dokler raztopina ne postane bistra. To traja približno od 30 do 60 sekund.

Po rekonstituciji mora biti nastala raztopina bistra, brezbarvna do bledo rumena in praktično brez tujih delcev. Cepivo zavrzite, če opazite trdne delci in/ali če je obarvano.



Rekonstituirano cepivo

- Izvlecite celotno količino rekonstituirane raztopine cepiva Qdenga v eno injekcijsko brizgo, dokler v injekcijski brizgi ne nastane zračni mehurček.
- Odstranite injekcijsko brizgo z iglo z viala.
- Držite injekcijsko brizgo tako, da je igla obrnjena navzgor, potrkajte po steni injekcijske brizge, da pride zračni mehurček na vrh, zavrzite pritrjeno injekcijsko iglo in jo nadomestite z novo iglo, nato pa iztiskajte zračni mehurček, dokler se na vrhu igle ne pojavi majhna kapljica tekočine. Priporočena igla je velikosti 25 G, 16 mm.
- Cepivo Qdenga je pripravljeno za subkutano injiciranje.

Cepivo Qdenga je treba uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 2 uri pri sobni temperaturi (do 32,5 °C) od časa rekonstitucije vial s cepivom. Po tem obdobju je treba cepivo zavreči. Ne vrnite ga v hladilnik. Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo Qdenga uporabiti takoj. Če cepiva ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

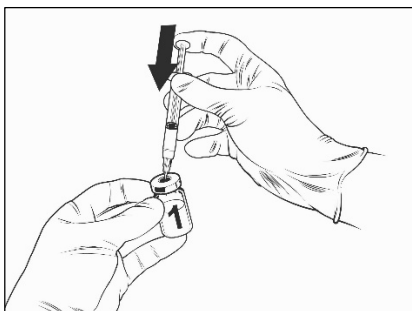
Navodila za rekonstitucijo cepiva z vehiklom v napolnjeni injekcijski brizgi

Cepivo Qdenga je dvokomponentno cepivo, sestavljeno iz vial, ki vsebuje liofilizirano cepivo, in vial, ki vsebuje vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi. Liofilizirano cepivo je treba pred uporabo rekonstituirati z vehiklom.

Cepiva Qdenga se ne sme mešati z drugimi cepivi v isti injekcijski brizgi.

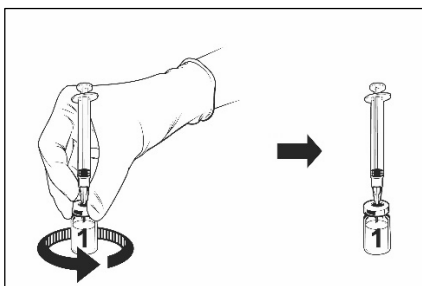
Za rekonstitucijo cepiva Qdenga uporabljajte samo vehikel (0,22-% raztopina natrijevega klorida) v napolnjeni injekcijski brizgi, ki je priložena cepivu, saj ne vsebuje konzervansov ali drugih protivirusnih snovi. Izogibajte se stiku s konzervansi, antiseptiki, detergenti in drugimi protivirusnimi snovmi, saj lahko inaktivirajo cepivo.

Iz hladilnika vzemite vialo s cepivom in napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom.



Viala z liofiliziranim cepivom

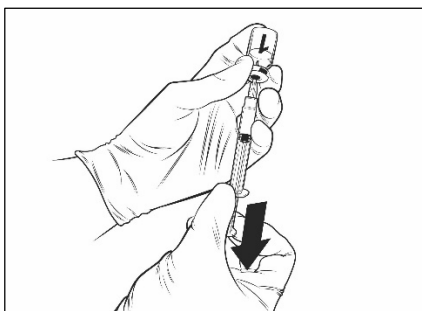
- Z viale s cepivom odstranite zaporko in z alkoholnim robčkom očistite površino zamaška na vrhu viale.
- Na napolnjeno injekcijsko brizgo namestite sterilno iglo in jo vstavite v vialo s cepivom. Priporočena igla je velikosti 23 G.
- Usmerite tok vehikla proti stranici viale, medtem pa počasi pritiskajte bat, da zmanjšate možnost nastanka mehurčkov.



Rekonstituirano cepivo

- Odstranite prst z bata in imejte injekcijsko brizgo na ravni površini ter vialo s pritrjeno injekcijsko brizgo z iglo nežno zavrtite v obe smeri.
- **NE STRESAJTE.** V rekonstituiranem cepivu se lahko pojavijo pena in mehurčki.
- Vialo in injekcijsko brizgo pustite nekaj časa stati, dokler raztopina ne postane bistra. To traja približno od 30 do 60 sekund.

Po rekonstituciji mora biti nastala raztopina bistra, brezbarvna do bledo rumena in praktično brez tujih delcev. Cepivo zavrzite, če opazite trdne delci in/ali če je obarvano.



Rekonstituirano cepivo

- Izvlecite celotno količino rekonstituirane raztopine cepiva Qdenga v isto injekcijsko brizgo, dokler v injekcijski brizgi ne nastane zračni mehurček.
- Odstranite injekcijsko brizgo z iglo z viale. Držite injekcijsko brizgo tako, da je igla obrnjena navzgor, potrkajte po steni injekcijske brizge, da pride zračni mehurček na vrh, zavrzite pritrjeno iglo in jo nadomestite z novo sterilno iglo, nato pa iztiskajte zračni mehurček, dokler se na vrhu igle ne pojavi majhna kapljica tekočine. Priporočena igla je velikosti 25 G, 16 mm.
- Cepivo Qdenga je pripravljeno za subkutano injiciranje.

Cepivo Qdenga je treba uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 2 uri pri sobni temperaturi (do 32,5 °C) od časa rekonstitucije vial s cepivom. Po tem obdobju je treba cepivo zavreči. Ne vrnite ga v hladilnik. Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo Qdenga uporabiti takoj. Če cepiva ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1699/001

EU/1/22/1699/002

EU/1/22/1699/003

EU/1/22/1699/004

EU/1/22/1699/005

EU/1/22/1699/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. december 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

IDT Biologika GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Roslau
Nemčija

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Takeda GmbH
Proizvodno mesto Singen
Robert-Bosch-Str. 8
78224 Singen
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to cepivo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh poznejših posodobitvah, objavljenih na Evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z cepivom mora prvo PSUR za to cepivo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z cepivom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z cepivom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Prašek (1 odmerek) v viali + vehikel v viali

Velikost pakiranja 1 ali 10

1. IME ZDRAVILA

Qdenga prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
tetraivalentno cepivo proti dengi (živo, oslabiljeno)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po rekonstituciji en odmerek (0,5 ml) vsebuje:

serotip 1 virusa denge (živ, oslabiljen): $\geq 3,3 \log_{10}$ plakovirnih enot(PFU)/odmerek

serotip 2 virusa denge (živ, oslabiljen): $\geq 2,7 \log_{10}$ PFU/odmerek

serotip 3 virusa denge (živ, oslabiljen): $\geq 4,0 \log_{10}$ PFU/odmerek

serotip 4 virusa denge (živ, oslabiljen): $\geq 4,5 \log_{10}$ PFU/odmerek

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek: α, α -trehaloza dihidrat, poloksamer 407, humani serumski albumin, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev klorid

Vehikel: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala: prašek

1 viala: vehikel

1 odmerek (0,5 ml)

10 vial: prašek

10 vial: vehikel

10 x 1 odmerek (0,5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo po rekonstituciji.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irska

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

EU/1/22/1699/001

EU/1/22/1699/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI
--

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Prašek (1 odmerek) v viali + vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi****Prašek (1 odmerek) v viali + vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi z 2 iglama****Velikost pakiranja 1 ali 5****1. IME ZDRAVILA**

Qdenga prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslabljeno)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po rekonstituciji en odmerek (0,5 ml) vsebuje:

serotip 1 virusa denge (živ, oslabljen): $\geq 3,3 \log_{10}$ plaketovirnih enot (PFU)/odmerek

serotip 2 virusa denge (živ, oslabljen): $\geq 2,7 \log_{10}$ PFU/odmerek

serotip 3 virusa denge (živ, oslabljen): $\geq 4,0 \log_{10}$ PFU/odmerek

serotip 4 virusa denge (živ, oslabljen): $\geq 4,5 \log_{10}$ PFU/odmerek

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek: α, α -trehaloza dihidrat, poloksamer 407, humani serumski albumin, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev klorid

Vehikel: natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 viala: prašek

1 napolnjena injekcijska brizga: vehikel

1 odmerek (0,5 ml)

5 vial: prašek

5 napolnjenih injekcijskih brizg: vehikel

5 x 1 odmerek (0,5 ml)

1 viala: prašek

1 napolnjena injekcijska brizga: vehikel

2 igli

1 odmerek (0,5 ml)

5 vial: prašek

5 napolnjenih injekcijskih brizg: vehikel

10 igel

5 x 1 odmerek (0,5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo po rekonstituciji.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Prašek (1 odmerek) v viali

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Qdenga
Prašek za injiciranje
tetravalentno cepivo proti vročici denge
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

vehikel v viali

vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za cepivo Qdenga

NaCl (0,22 %)

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Qdenga prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslabiljeno)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vas ali vašega otroka cepijo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Cepivo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če vi ali vaš otrok opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Qdenga in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli cepivo Qdenga
3. Kako dati cepivo Qdenga
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Qdenga
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Qdenga in za kaj ga uporabljamo

Qdenga je cepivo. Uporablja se za zaščito vas ali vašega otroka pred vročico denga. Denga je bolezen, ki jo povzročajo serotipi 1, 2, 3 in 4 virusa denga. Cepivo Qdenga vsebuje različice teh 4 vrst virusov, ki pa so oslabiljeni, tako da ne morejo povzročiti bolezni.

Cepivo Qdenga je namenjeno odraslim, mladostnikom in otrokom (od 4. leta starosti).

Cepivo Qdenga je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Kako cepivo deluje

Cepivo Qdenga spodbuja naravno telesno obrambo (imunski sistem). To pomaga zaščititi pred virusi, ki povzročajo vročico denga, če jim bo morda telo izpostavljeno kdaj v prihodnosti.

Kaj je vročica denga?

Denga je virusna okužba.

- Prenaša se s piki komarjev (iz rodu *Aedes*).
- Če komar piči osebo z dengo, lahko prenese virus na naslednje ljudi, ki jih piči.

Denga se ne prenaša neposredno s človeka na človeka.

Znaki denga vključujejo zvišano telesno temperaturo, glavobol, bolečine za očmi, bolečine v mišicah in sklepih, siljenje na bruhanje ali bruhanje, otekle bezgavke in izpuščaj na koži. Simptomi denga po navadi trajajo od 2 do 7 dni. Dengo lahko imate tudi, ne da bi se vam pojavili kakšni simptomi bolezni.

Občasno je lahko denga tako huda, da je treba vas ali vašega otroka zdraviti v bolnišnici, v redkih primerih pa lahko celo povzroči smrt. Huda oblika denge lahko povzroči močno zvišano telesno temperaturo in katerokoli od naslednjih težav: hude bolečine v trebuhu, vztrajno bruhanje, hitro dihanje, hudo krvavitev, krvavitev v želodcu, krvavitev iz dlesni, utrujenost, nemir, komo, napade krčev (podobne epileptičnim) in odpoved organov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli cepivo Qdenga

Da se boste prepričali, ali je cepivo Qdenga primerno za vas ali vašega otroka, morate zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povedati, če za vas ali vašega otroka velja kaj od spodaj naštetega. Če česa ne razumete, prosite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro za pojasnilo.

Ne uporabljajte cepiva Qdenga, če za vas ali vašega otroka velja kaj od naslednjega

- če ste alergični na učinkovine ali katero koli sestavino cepiva Qdenga (navedeno v poglavju 6);
- če ste kdaj v preteklosti imeli alergijsko reakcijo po uporabi cepiva Qdenga. Med znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj, težko dihanje ter otekanje obraza in jezika;
- če imate šibek imunski sistem (naravno telesno obrambo). To je lahko posledica dedne okvare ali okužbe z virusom HIV;
- če jemljete zdravila, ki vplivajo na imunski sistem (na primer veliki odmerki kortikosteroidov ali kemoterapija). Zdravnik ne bo uporabil cepiva Qdenga še nekaj časa po koncu takšnega zdravljenja;
- če ste noseči ali dojite.

Ne uporabite cepiva Qdenga, če kar koli od navedenega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite cepivo Qdenga, morate zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro obvestiti, če vi ali vaš otrok:

- imate okužbo s povišano telesno temperaturo. Cepiva Qdenga ne boste prejeli, dokler vi (ali vaš otrok) ne okrevate;
- če ste kdaj po kakšnem cepljenju imeli kakšne zdravstvene težave. Zdravnik bo skrbno pretehtal tveganja in koristi cepljenja;
- če ste kdaj omedleli zaradi injekcije. Po injiciranju z iglo, včasih pa že pred tem, se lahko (večinoma pri mladih ljudeh) pojavi omedlevica, včasih s padcem.

Pomembne informacije o zaščiti, ki jo zagotavlja cepivo

Tako kot za vsa cepiva tudi za cepivo Qdenga velja, da ne zaščiti nujno vsake cepljene osebe, sčasoma pa lahko zaščita oslabi. Lahko se še vedno pojavi vročica denge zaradi pika komarja, vključno s hudo obliko denge. Tudi po cepljenju s cepivom Qdenga morate še naprej skrbeti za zaščito sebe ali svojega otroka pred piki komarjev.

Po cepljenju se morate posvetovati z zdravnikom, če menite, da ste se vi ali vaš otrok okužili z dengo in se vam pojavijo kateri od naslednjih simptomov: zelo zvišana telesna temperatura, hude bolečine v trebuhu, vztrajno bruhanje, hitro dihanje, krvavitev iz dlesni, utrujenost, nemir in kri v izbruhani vsebini.

Dodatni zaščitni ukrepi

Upoštevati morate previdnostne ukrepe za preprečitev pikov komarjev. To vključuje uporabo repelentov proti insektom, nošenje zaščitnih oblačil in uporabo mrež proti komarjem.

Mlajši otroci

Otroci, mlajši od 4 let, ne smejo prejeti cepiva Qdenga.

Druga zdravila in cepivo Qdenga

Cepivo Qdenga se lahko ob istem obisku uporabi hkrati s cepivom proti hepatitisu A, rumeni mrzlici ali humenemu papiloma virusu na drugem mestu za injiciranje (drugem delu telesa, običajno na drugi roki).

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo cepivo ali zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika ali farmacevta obvestiti, če vi ali vaš otrok jemljete katera od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki vplivajo na naravno telesno obrambo (imunski sistem), na primeri veliki odmerki kortikosteroidov ali kemoterapija. V tem primeru zdravnik ne bo uporabil cepiva Qdenga še nekaj časa po koncu takšnega zdravljenja, kajti sicer cepivo Qdenga morda ne bi delovalo tako dobro;
- zdravila, imenovana »imunoglobulini«, ali krvne izdelke, ki vsebujejo imunoglobuline, npr. kri ali plazmo. V tem primeru zdravnik ne bo uporabil cepiva Qdenga vsaj 6 tednov, po možnosti pa 3 mesece po koncu zdravljenja, kajti sicer cepivo Qdenga morda ne bi delovalo tako dobro;

Nosečnost in dojenje

Ne uporabljajte cepiva Qdenga, če ste vi ali vaša hči noseči ali dojite. Če ste vi ali vaša hči:

- v rodni dobi, mora/-te uporabljati učinkovit način kontracepcije za preprečitev nosečnosti vsaj en mesec po vsakem odmerku cepiva Qdenga.
- menite, da ste vi (ali vaša hči) noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden uporabite cepivo Qdenga.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Cepivo Qdenga ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev v prvih dneh po cepljenju.

Cepivo Qdenga vsebuje natrij in kalij

Cepivo Qdenga vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 0,5 ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Cepivo Qdenga vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek 0,5 ml, kar v bistvu pomeni »brez kalija«.

3. Kako dati cepivo Qdenga

Cepivo Qdenga vam bo injiciral zdravnik ali medicinska sestra s podkožno injekcijo (subkutano injekcijo) v nadlaket. Cepivo se ne sme injicirati v žilo.

Vi ali vaš otrok boste dobili 2 injekciji.

Drugo injekcijo boste prejeli 3 mesece po prvi injekciji.

Za odrasle, starejše od 60 let, ni nobenih podatkov. Posvetujte se z zdravnikom, ali je prejemanje cepiva Qdenga koristno za vas.

Cepivo Qdenga je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Navodila za pripravo cepiva, ki so namenjena zdravnikom in zdravstvenim delavcem, so vključena na koncu tega navodila.

Če vi ali vaš otrok izpustite injekcijo cepiva Qdenga

- Če vi ali vaš otrok izpustite načrtovano injekcijo, bo zdravnik odločil, kdaj morate dobiti izpuščeno injekcijo. Pomembno je, da vi ali vaš otrok glede druge injekcije upoštevate navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.
- Če pozabite na injekcijo ali ponjo ne morete priti ob predvidenem času, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega cepiva, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Qdenga neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Huda alergijska (anafilaktična) reakcija

Če se po odhodu s kraja, kjer ste vi ali vaš otrok prejeli injekcijo, pojavi kateri koli od teh simptomov, **se takoj obrnite na zdravnika:**

- oteženo dihanje,
- pomodrelost jezika ali ustnic,
- izpuščaj,
- oteklost obraza ali grla,
- nizek krvni tlak, ki povzroča omotico ali omedlevico,
- nenaden in resen občutek bolezn ali nelagodja z znižanjem krvnega tlaka, ki povzroča omotico in izgubo zavesti, hiter srčni utrip, povezan z oteženim dihanjem.

Ti znaki ali simptomi (anafilaktične reakcije) se običajno razvijejo kmalu po dajanju injekcije in še v času, ko ste vi ali vaš otrok na kliniki ali v zdravniški ordinaciji. Zelo redko se lahko pojavijo tudi po prejemu katerega koli cepiva.

Naslednji neželeni učinki so se pojavili med študijami pri otrocih, mladostnikih in odraslih.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečina na mestu injiciranja
- glavobol
- bolečine v mišici
- rdečina na mestu injiciranja
- splošno slabo počutje
- šibkost
- okužbe nosu ali žrela
- zvišana telesna temperatura

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- oteklina na mestu injiciranja
- bolečina ali vnetje v nosu ali žrelu
- podplutba na mestu injiciranja
- srbenje na mestu injiciranja
- vnetje žrela in tonzil
- bolečine v sklepih,
- gripi podobna bolezen

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 oseb):

- driska
- občutek siljenja na bruhanje
- bolečine v trebuhu
- bruhanje
- krvavitev na mestu injiciranja
- občutek omotice
- srbeča koža
- kožni izpuščaj, vključno s pikčastimi ali srbečimi kožnimi izbruhi
- koprivnica
- utrujenost
- spremembe barve kože na mestu injiciranja
- vnetje dihalnih poti
- izcedek iz nosu

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 oseb):

- majhne rdeče ali vijolične lise pod kožo (petehije).

Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 000 oseb):

- hitro otekanje pod kožo v predelih, kot so obraz, žrelo, roke in noge;
- nizke ravni krvnih ploščic (trombocitopenija).

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- nenadna, huda alergijska (anafilaktična) reakcija z oteženim dihanjem, oteklostjo, vrtoglavico, pospešenim bitjem srca, potenjem in izgubo zavesti.
- bolečine v očeh

Dodatni neželeni učinki pri otrocih, starih od 4 do 5 let:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšan apetit
- občutek zaspanosti
- razdraženost

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Qdenga

Cepivo Qdenga shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva Qdenga ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Cepivo shranjujte v zunanji ovojnini.

Po mešanju (rekonstituciji) s priloženim vehiklom je treba cepivo Qdenga uporabiti v takoj. Če cepiva Qdenga ne uporabite takoj, ga morate uporabiti v 2 urah.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Qdenga

- Po rekonstituciji en odmerek (0,5 ml) vsebuje:
 - serotip 1 virusa denge (živ, oslavljen)*: $\geq 3,3 \log_{10}$ PFU**/odmerek
 - serotip 2 virusa denge (živ, oslavljen)#: $\geq 2,7 \log_{10}$ PFU**/odmerek
 - serotip 3 virusa denge (živ, oslavljen)*: $\geq 4,0 \log_{10}$ PFU**/odmerek
 - serotip 4 virusa denge (živ, oslavljen)*: $\geq 4,5 \log_{10}$ PFU**/odmerek

*Pridobljen v celicah Vero s tehnologijo rekombinantne DNA. Geni površinskih proteinov, specifičnih za serotip, vstavljeni v izvorni genom virusa denge tipa 2. To cepivo vsebuje genetsko spremenjene organizme (GSO).

#Pridobljeno v celicah Vero s tehnologijo rekombinantne DNA.

**PFU = plakotvorne enote (Plaque-forming units)

- Druge sestavine so: α,α -trehaloza dihidrat, poloksamer 407, humani serumski albumin, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev klorid, voda za injekcije.

Izgled cepiva Qdenga in vsebina pakiranja

Cepivo Qdenga je prašek in vehikel za raztopino za injiciranje. Cepivo Qdenga je na voljo kot prašek v viali za en odmerek in vehikel v viali za en odmerek.

Prašek in vehikel je treba pred uporabo zmešati skupaj.

Cepivo Qdenga prašek in vehikel za raztopino za injiciranje je na voljo v pakiranju po 1 ali 10.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Prašek je bel do sivo-bel v obliki kompaktne pogače.

Vehikel (0,22-odstotna raztopina natrijevega klorida) je bistra, brezbarvna tekočina.

Po rekonstituciji je cepivo Qdenga bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina, ki je praktično brez tujih delcev.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Irska

Proizvajalec

Takeda GmbH

Proizvodno mesto Singen

Robert-Bosch-Str. 8

78224 Singen

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България

Тел: +359 2 958 27 36

medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 234 722 722

medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel: +36 1 270 7030

medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

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

France

Takeda France SAS
Tél: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: +351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

- Tako kot velja za vsa cepiva za injiciranje, morata biti vedno takoj na voljo ustrezno medicinsko zdravljenje in nadzor za primer, da se po uporabi cepiva Qdenga pojavi anafilaktična reakcija.
- Cepiva Qdenga se ne sme mešati z drugimi zdravili ali cepivi v isti injekcijski brizgi.
- Cepiva Qdenga se ne sme v nobenem primeru injicirati intravaskularno.
- Imunizacijo je treba opraviti s subkutanim injiciranjem, po možnosti v nadlaket v predelu deltoidne mišice. Cepiva Qdenga se ne sme aplicirati z intramuskularno injekcijo.
- Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica) kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. Vpeljani morajo biti postopki za preprečitev poškodb zaradi padcev in za obvladovanje reakcij s sinkopo.

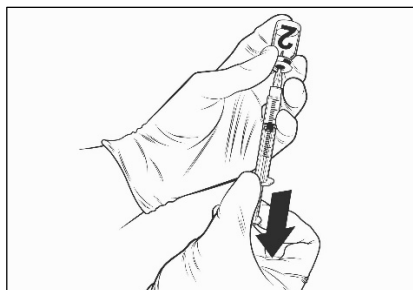
Navodila za rekonstitucijo cepiva z vehiklom v viali:

Cepivo Qdenga je dvokomponentno cepivo, sestavljeno iz vial, ki vsebuje liofilizirano cepivo, in vial, ki vsebuje vehikel. Liofilizirano cepivo je treba pred uporabo rekonstituirati z vehiklom.

Uporabljajte samo sterilne injekcijske brizge za rekonstitucijo in injiciranje zdravila Qdenga. Cepiva Qdenga se ne sme mešati z drugimi cepivi v isti injekcijski brizgi.

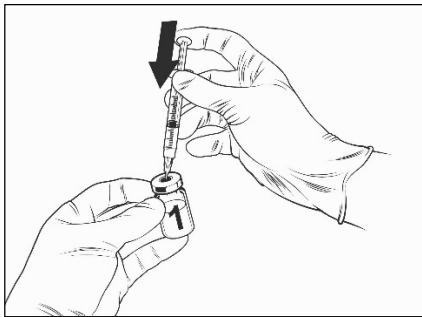
Za rekonstitucijo cepiva Qdenga uporabljajte samo vehikel (0,22-% raztopina natrijevega klorida), ki je priložen cepivu, saj ne vsebuje konzervansov ali drugih protivirusnih snovi. Izogibajte se stiku s konzervansi, antiseptiki, detergenti in drugimi protivirusnimi snovmi, saj lahko inaktivirajo cepivo.

Iz hladilnika vzemite cepivo in vialo z vehiklom.



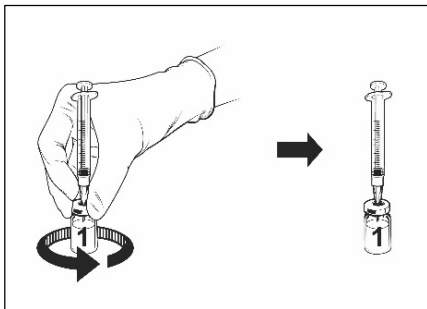
Viala z vehiklom

- Z obeh vial odstranite zaporki in z alkoholnim robčkom očistite površino zamaškov na vrhu vial.
- Na sterilno 1-ml injekcijsko brizgo pritrdite sterilno iglo in jo vstavite v vialo z vehiklom. Priporočena igla je velikosti 23 G.
- Počasi pritiskajte bat do konca navzdol.
- Vialo obrnite na glavo, izvlecite celotno vsebino vial in izvlecite bat do oznake 0,75 ml. Znotraj injekcijske brizge morate videti mehurček.
- Obrnite injekcijsko brizgo, da vrnete mehurček nazaj do bata.



Viala z liofiliziranim cepivom

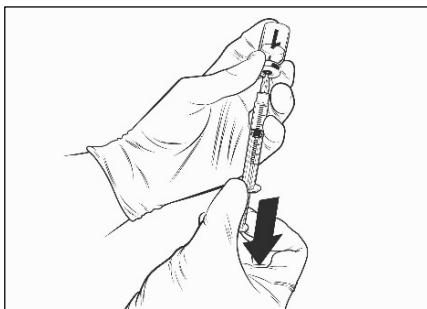
- Iglo sklopa injekcijske brizge vstavite v liofilizirano vialo s cepivom.
- Usmerite tok vehikla proti stranici viala, medtem pa počasi pritiskajte bat, da zmanjšate možnost nastanka mehurčkov.



Rekonstituirano cepivo

- Odstranite prst z bata in imejte injekcijsko brizgo na ravni površini ter vialo s pritrjeno injekcijsko brizgo z iglo nežno zavrtite v obe smeri.
- **NE STRESAJTE.** V rekonstituiranem cepivu se lahko pojavijo pena in mehurčki.
- Vialo in injekcijsko brizgo pustite nekaj časa stati, dokler raztopina ne postane bistra. To traja približno od 30 do 60 sekund.

Po rekonstituciji mora biti nastala raztopina bistra, brezbarvna do bledo rumena in praktično brez tujih delcev. Cepivo zavrzite, če opazite trdne delci in/ali če je obarvano.



Rekonstituirano cepivo

- Izvlecite celotno količino rekonstituirane raztopine cepiva Qdenga v isto injekcijsko brizgo, dokler v injekcijski brizgi ne nastane zračni mehurček.
- Odstranite injekcijsko brizgo z iglo z viala.
- Držite injekcijsko brizgo tako, da je igla obrnjena navzgor, potrkajte po steni injekcijske brizge, da pride zračni mehurček na vrh, zavrzite pritrjeno iglo in jo nadomestite z novo sterilno iglo, nato pa iztiskajte zračni mehurček, dokler se na vrhu igle ne pojavi majhna kapljica tekočine. Priporočena igla je velikosti 25 G, 16 mm.
- Cepivo Qdenga je pripravljeno za subkutano injiciranje.

Cepivo Qdenga je treba uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 2 uri pri sobni temperaturi (do 32,5 °C) od časa rekonstitucije viala s cepivom. Po tem obdobju je treba cepivo zavreči. Ne vrnite ga v hladilnik. Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo Qdenga uporabiti takoj. Če cepiva ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Vse neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Qdenga prašek in vehikel za raztopno za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslabiljeno)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vas ali vašega otroka cepijo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Cepivo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če vi ali vaš otrok opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Qdenga in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli cepivo Qdenga
3. Kako dati cepivo Qdenga
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Qdenga
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Qdenga in za kaj ga uporabljamo

Qdenga je cepivo. Uporablja se za zaščito vas ali vašega otroka pred vročico denga. Denga je bolezen, ki jo povzročajo serotipi 1, 2, 3 in 4 virusa denga. Cepivo Qdenga vsebuje različice teh 4 vrst virusov, ki pa so oslabiljeni, tako da ne morejo povzročiti bolezni.

Cepivo Qdenga je namenjeno odraslim, mladostnikom in otrokom (od 4. leta starosti).

Cepivo Qdenga je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Kako cepivo deluje

Cepivo Qdenga spodbuja naravno telesno obrambo (imunski sistem). To pomaga zaščititi pred virusi, ki povzročajo vročico denga, če jim bo morda telo izpostavljeno kdaj v prihodnosti.

Kaj je vročica denga?

Denga je virusna okužba.

- Prenaša se s piki komarjev (iz rodu *Aedes*).
- Če komar piči osebo z dengo, lahko prenese virus na naslednje ljudi, ki jih piči.

Denga se ne prenaša neposredno s človeka na človeka.

Znaki denga vključujejo zvišano telesno temperaturo, glavobol, bolečine za očmi, bolečine v mišicah in sklepih, siljenje na bruhanje ali bruhanje, otekle bezgavke in izpuščaj na koži. Simptomi denga po navadi trajajo od 2 do 7 dni. Dengo lahko imate tudi, ne da bi se vam pojavili kakšni simptomi bolezni.

Občasno je lahko denga tako huda, da je treba vas ali vašega otroka zdraviti v bolnišnici, v redkih primerih pa lahko celo povzroči smrt. Huda oblika denge lahko povzroči močno zvišano telesno temperaturo in katerokoli od naslednjih težav: hude bolečine v trebuhu, vztrajno bruhanje, hitro dihanje, hudo krvavitev, krvavitev v želodcu, krvavitev iz dlesni, utrujenost, nemir, komo, napade krčev (podobne epileptičnim) in odpoved organov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli cepivo Qdenga

Da se boste prepričali, ali je cepivo Qdenga primerno za vas ali vašega otroka, morate zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povedati, če za vas ali vašega otroka velja kaj od spodaj naštetega. Če česa ne razumete, prosite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro za pojasnilo.

Ne uporabljajte cepiva Qdenga, če za vas ali vašega otroka velja kaj od naslednjega

- če ste alergični na učinkovine ali katero koli sestavino cepiva Qdenga (navedeno v poglavju 6);
- če ste kdaj v preteklosti imeli alergijsko reakcijo po uporabi cepiva Qdenga. Med znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj, težko dihanje ter otekanje obraza in jezika;
- če imate šibek imunski sistem (naravno telesno obrambo). To je lahko posledica dedne okvare ali okužbe z virusom HIV;
- če jemljete zdravila, ki vplivajo na imunski sistem (na primer veliki odmerki kortikosteroidov ali kemoterapija). Zdravnik ne bo uporabil cepiva Qdenga še nekaj časa po koncu takšnega zdravljenja;
- če ste noseči ali dojite.

Ne uporabite cepiva Qdenga, če kar koli od navedenega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite cepivo Qdenga, morate zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro obvestiti, če vi ali vaš otrok:

- imate okužbo s povišano telesno temperaturo. Cepiva Qdenga ne boste prejeli, dokler vi (ali vaš otrok) ne okrevate;
- če ste kdaj po kakšnem cepljenju imeli kakšne zdravstvene težave. Zdravnik bo skrbno pretehtal tveganja in koristi cepljenja;
- če ste kdaj omedleli zaradi injekcije. Po injiciranju z iglo, včasih pa že pred tem, se lahko (večinoma pri mladih ljudeh) pojavi omedlevica, včasih s padcem.

Pomembne informacije o zaščiti, ki jo zagotavlja cepivo

Tako kot za vsa cepiva tudi za cepivo Qdenga velja, da ne zaščiti nujno vsake cepljene osebe, sčasoma pa lahko zaščita oslabi. Lahko se še vedno pojavi vročica denge zaradi pika komarja, vključno s hudo obliko denge. Tudi po cepljenju s cepivom Qdenga morate še naprej skrbeti za zaščito sebe ali svojega otroka pred piki komarjev.

Po cepljenju se morate posvetovati z zdravnikom, če menite, da ste se vi ali vaš otrok okužili z dengo in se vam pojavijo kateri od naslednjih simptomov: zelo zvišana telesna temperatura, hude bolečine v trebuhu, vztrajno bruhanje, hitro dihanje, krvavitev iz dlesni, utrujenost, nemir in kri v izbruhani vsebini.

Dodatni zaščitni ukrepi

Upoštevati morate previdnostne ukrepe za preprečitev pikov komarjev. To vključuje uporabo repelentov proti insektom, nošenje zaščitnih oblačil in uporabo mrež proti komarjem.

Mlajši otroci

Otroci, mlajši od 4 let, ne smejo prejeti cepiva Qdenga.

Druga zdravila in cepivo Qdenga

Cepivo Qdenga se lahko ob istem obisku uporabi hkrati s cepivom proti hepatitisu A, rumeni mrzlici ali humanemu papiloma virusu na drugem mestu za injiciranje (drugem delu telesa, običajno na drugi roki).

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo cepivo ali zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika ali farmacevta obvestiti, če vi ali vaš otrok jemljete katera od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki vplivajo na naravno telesno obrambo (imunski sistem), na primeri veliki odmerki kortikosteroidov ali kemoterapija. V tem primeru zdravnik ne bo uporabil cepiva Qdenga še nekaj časa po koncu takšnega zdravljenja, kajti sicer cepivo Qdenga morda ne bi delovalo tako dobro;
- zdravila, imenovana »imunoglobulini«, ali krvne izdelke, ki vsebujejo imunoglobuline, npr. kri ali plazmo. V tem primeru zdravnik ne bo uporabil cepiva Qdenga vsaj 6 tednov, po možnosti pa 3 mesece po koncu zdravljenja, kajti sicer cepivo Qdenga morda ne bi delovalo tako dobro;

Nosečnost in dojenje

Ne uporabljajte cepiva Qdenga, če ste vi ali vaša hči noseči ali dojite. Če ste vi ali vaša hči:

- v rodni dobi, mora/-te uporabljati učinkovit način kontracepcije za preprečitev nosečnosti vsaj en mesec po vsakem odmerku cepiva Qdenga.
- menite, da ste vi (ali vaša hči) noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden uporabite cepivo Qdenga.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Cepivo Qdenga ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev v prvih dneh po cepljenju.

Cepivo Qdenga vsebuje natrij in kalij

Cepivo Qdenga vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 0,5 ml, kar v bistvu pomeni, brez natrija‘.

Cepivo Qdenga vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek 0,5 ml, kar v bistvu pomeni, brez kalija‘.

3. Kako dati cepivo Qdenga

Cepivo Qdenga vam bo injiciral zdravnik ali medicinska sestra s podkožno injekcijo (subkutano injekcijo) v nadlaket. Cepivo se ne sme injicirati v žilo.

Vi ali vaš otrok boste dobili 2 injekciji.

Drugo injekcijo boste prejeli 3 mesece po prvi injekciji.

Za odrasle, starejše od 60 let, ni nobenih podatkov. Za nasvet, ali je za vas prejemanje cepiva Qdenga koristno, vprašajte svojega zdravnika.

Cepivo Qdenga je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Navodila za pripravo cepiva, ki so namenjena zdravnikom in zdravstvenim delavcem, so vključena na koncu tega navodila.

Če vi ali vaš otrok izpustite injekcijo cepiva Qdenga

- Če vi ali vaš otrok izpustite načrtovano injekcijo, bo zdravnik odločil, kdaj morate dobiti izpuščeno injekcijo. Pomembno je, da vi ali vaš otrok glede druge injekcije upoštevate navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.
- Če pozabite na injekcijo ali ponjo ne morete priti ob predvidenem času, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega cepiva, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Qdenga neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Huda alergijska (anafilaktična) reakcija

Če se po odhodu s kraja, kjer ste vi ali vaš otrok prejeli injekcijo, pojavi kateri koli od teh simptomov, **se takoj obrnite na zdravnika:**

- oteženo dihanje,
- pomodrelost jezika ali ustnic,
- izpuščaj,
- oteklost obraza ali grla,
- nizek krvni tlak, ki povzroča omotico ali omedlevico,
- nenaden in resen občutek bolezn ali nelagodja z znižanjem krvnega tlaka, ki povzroča omotico in izgubo zavesti, hiter srčni utrip, povezan z oteženim dihanjem.

Ti znaki ali simptomi (anafilaktične reakcije) se običajno pojavijo kmalu po dajanju injekcije in še v času, ko ste vi ali vaš otrok na kliniki ali v zdravniški ordinaciji. Zelo redko se lahko pojavijo tudi po prejemu katerega koli cepiva.

Naslednji neželeni učinki so se pojavili med študijami pri otrocih, mladostnikih in odraslih.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečina na mestu injiciranja
- glavobol
- bolečine v mišici
- rdečina na mestu injiciranja
- splošno slabo počutje
- šibkost
- okužbe nosu ali žrela
- zvišana telesna temperatura

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- oteklina na mestu injiciranja
- bolečina ali vnetje v nosu ali žrelu
- podplutba na mestu injiciranja
- srbenje na mestu injiciranja
- vnetje žrela in tonzil
- bolečine v sklepih,
- gripi podobna bolezen

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 oseb):

- driska
- občutek siljenja na bruhanje
- bolečine v trebuhu
- bruhanje
- krvavitev na mestu injiciranja
- občutek omotice
- srbeča koža
- kožni izpuščaj, vključno s pikčastimi ali srbečimi kožnimi izbruhi
- koprivnica
- utrujenost
- spremembe barve kože na mestu injiciranja
- vnetje dihalnih poti
- izcedek iz nosu

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 oseb):

- majhne rdeče ali vijolične lise pod kožo (petehije).

Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 000 oseb):

- hitro otekanje pod kožo v predelih, kot so obraz, žrelo, roke in noge;
- nizke ravni krvnih ploščic (trombocitopenija).

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- nenadna, huda alergijska (anafilaktična) reakcija z oteženim dihanjem, oteklostjo, vrtoglavico, pospešenim bitjem srca, potenjem in izgubo zavesti.
- bolečine v očeh

Dodatni neželeni učinki pri otrocih, starih od 4 do 5 let:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšan apetit
- občutek zaspanosti
- razdraženost

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Qdenga

Cepivo Qdenga shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva Qdenga ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Cepivo shranjujte v zunanji ovojnini.

Po mešanju (rekonstituciji) s priloženim vehiklom je treba cepivo Qdenga uporabiti v takoj. Če cepiva Qdenga ne uporabite takoj, ga morate uporabiti v 2 urah.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Qdenga

- Po rekonstituciji en odmerek (0,5 ml) vsebuje:
 - serotip 1 virusa denge (živ, oslavljen)*: $\geq 3,3 \log_{10}$ PFU**/odmerek
 - serotip 2 virusa denge (živ, oslavljen)#: $\geq 2,7 \log_{10}$ PFU**/odmerek
 - serotip 3 virusa denge (živ, oslavljen)*: $\geq 4,0 \log_{10}$ PFU**/odmerek
 - serotip 4 virusa denge (živ, oslavljen)*: $\geq 4,5 \log_{10}$ PFU**/odmerek

*Pridobljen v celicah Vero s tehnologijo rekombinantne DNA. Geni površinskih proteinov, specifičnih za serotip, vstavljeni v izvorni genom virusa denge tipa 2. To cepivo vsebuje genetsko spremenjene organizme (GSO).

#Pridobljeno v celicah Vero s tehnologijo rekombinantne DNA.

**PFU = plakotvorne enote (Plaque-forming units)

- Druge sestavine so: α,α -trehaloza dihidrat, poloksamer 407, humani serumski albumin, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev klorid, voda za injekcije.

Izgled cepiva Qdenga in vsebina pakiranja

Cepivo Qdenga je prašek in vehikel za raztopino za injiciranje. Cepivo Qdenga je na voljo kot viala s praškom za en odmerek in vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi z 2 ločenima iglama ali brez igle. Prašek in vehikel je treba pred uporabo zmešati skupaj.

Cepivo Qdenga prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo v pakiranju po 1 ali 5.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Vehikel (0,22-odstotna raztopina natrijevega klorida) je bistra, brezbarvna tekočina.

Po rekonstituciji je cepivo Qdenga bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina, ki je praktično brez tujih delcev.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irski

Proizvajalec

Takeda GmbH
Proizvodno mesto Singen
Robert-Bosch-Str. 8
78224 Singen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България
Тел: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

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

France

Takeda France SAS
Tél: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: +351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

- Tako kot velja za vsa cepiva za injiciranje, morata biti vedno takoj na voljo ustrezno medicinsko zdravljenje in nadzor za primer, da se po uporabi cepiva Qdenga pojavi anafilaktična reakcija.
- Cepiva Qdenga se ne sme mešati z drugimi zdravili ali cepivi v isti injekcijski brizgi.
- Cepiva Qdenga se ne sme v nobenem primeru injicirati intravaskularno.
- Imunizacijo je treba opraviti s subkutanim injiciranjem, po možnosti v nadlaket v predelu deltoidne mišice. Cepiva Qdenga se ne sme aplicirati z intramuskularno injekcijo.
- Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica) kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. Vpeljani morajo biti postopki za preprečitev poškodb zaradi padcev in za obvladovanje reakcij s sinkopo.

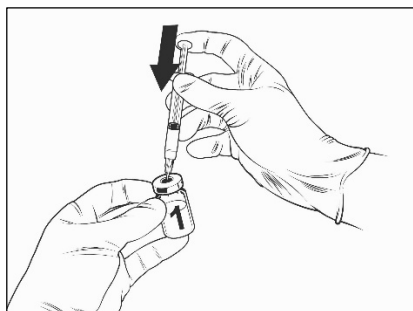
Navodila za rekonstitucijo cepiva z vehiklom v napolnjeni injekcijski brizgi:

Cepivo Qdenga je dvokomponentno cepivo, sestavljeno iz vial, ki vsebuje liofilizirano cepivo, in vial, ki vsebuje vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi. Liofilizirano cepivo je treba pred uporabo rekonstituirati z vehiklom.

Cepiva Qdenga se ne sme mešati z drugimi cepivi v isti injekcijski brizgi.

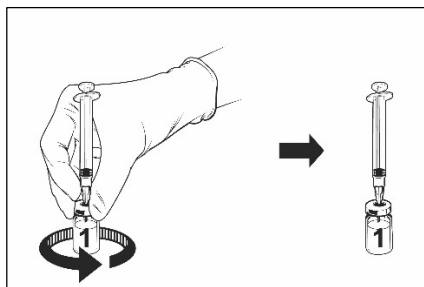
Za rekonstitucijo cepiva Qdenga uporabljajte samo vehikel (0,22-% raztopina natrijevega klorida) v napolnjeni injekcijski brizgi, ki je priložena cepivu, saj ne vsebuje konzervansov ali drugih protivirusnih snovi. Izogibajte se stiku s konzervansi, antiseptiki, detergenti in drugimi protivirusnimi snovmi, saj lahko inaktivirajo cepivo.

Iz hladilnika vzemite vialo s cepivom in napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom.



Viala z liofiliziranim cepivom

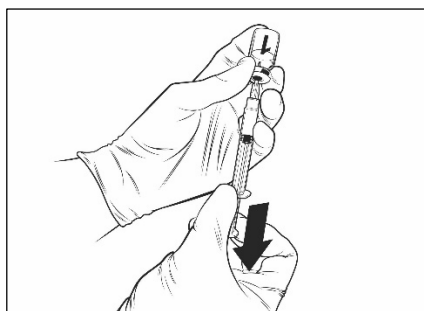
- Z viale s cepivom odstranite zaporko in z alkoholnim robčkom očistite površino zamaška na vrhu vial.
- Na napolnjeno injekcijsko brizgo namestite sterilno iglo in jo vstavite v vialo s cepivom. Priporočena igla je velikosti 23 G.
- Usmerite tok vehikla proti stranici vial, medtem pa počasi pritiskajte bat, da zmanjšate možnost nastanka mehurčkov.



Rekonstituirano cepivo

- Odstranite prst z bata in imejte injekcijsko brizgo na ravni površini ter vialo s pritrjeno injekcijsko brizgo z iglo nežno zavrtite v obe smeri.
- **NE STRESAJTE.** V rekonstituiranem cepivu se lahko pojavijo pena in mehurčki.
- Vialo in injekcijsko brizgo pustite nekaj časa stati, dokler raztopina ne postane bistra. To traja približno od 30 do 60 sekund.

Po rekonstituciji mora biti nastala raztopina bistra, brezbarvna do bledo rumena in praktično brez tujih delcev. Cepivo zavrzite, če opazite trdne delci in/ali če je obarvano.



Rekonstituirano cepivo

- Izvlecite celotno količino rekonstituirane raztopine cepiva Qdenga v isto injekcijsko brizgo, dokler v injekcijski brizgi ne nastane zračni mehurček.
- Odstranite injekcijsko brizgo z iglo z viala.
- Držite injekcijsko brizgo tako, da je igla obrnjena navzgor, potrkajte po steni injekcijske brizge, da pride zračni mehurček na vrh, zavrzite pritrjeno iglo in jo nadomestite z novo sterilno iglo, nato pa iztiskajte zračni mehurček, dokler se na vrhu igle ne pojavi majhna kapljica tekočine. Priporočena igla je velikosti 25 G, 16 mm.
- Cepivo Qdenga je pripravljeno za subkutano injiciranje.

Cepivo Qdenga je treba uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 2 uri pri sobni temperaturi (do 32,5 °C) od časa rekonstitucije vial s cepivom. Po tem obdobju je treba cepivo zavreči. Ne vrnite ga v hladilnik. Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo Qdenga uporabiti takoj. Če cepiva ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Vse neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslabiljeno) [virus denge, serotip 2, ki izraža virus denge, serotip 1, površinske proteine, živo, oslabiljeno/virus denge, serotip 2, ki izraža virus denge, serotip 3, površinske proteine, živo, oslabiljeno/virus denge, serotip 2, ki izraža virus denge, serotip 4, površinske proteine, živo, oslabiljeno/virus denge, serotip 2, živo, oslabiljeno] so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o anafilaksiji iz spontanih poročil, ki v 72 primerih vključujejo znani čas do pojava simptomov, odbor PRAC meni, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslabiljeno) [virus denge, serotip 2, ki izraža virus denge, serotip 1, površinske proteine, živo, oslabiljeno/virus denge, serotip 2, ki izraža virus denge, serotip 3, površinske proteine, živo, oslabiljeno/virus denge, serotip 2, ki izraža virus denge, serotip 4, površinske proteine, živo, oslabiljeno/virus denge, serotip 2, živo, oslabiljeno] ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslabiljeno) [virus denge, serotip 2, ki izraža virus denge, serotip 1, površinske proteine, živo, oslabiljeno/virus denge, serotip 2, ki izraža virus denge, serotip 3, površinske proteine, živo, oslabiljeno/virus denge, serotip 2, ki izraža virus denge, serotip 4, površinske proteine, živo, oslabiljeno/virus denge, serotip 2, živo, oslabiljeno] odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) tetravalentno cepivo proti dengi (živo, oslabiljeno) [virus denge, serotip 2, ki izraža virus denge, serotip 1, površinske proteine, živo, oslabiljeno/virus denge, serotip 2, ki izraža virus denge, serotip 3, površinske proteine, živo, oslabiljeno/virus denge, serotip 2, ki izraža virus denge, serotip 4, površinske proteine, živo, oslabiljeno/virus denge, serotip 2, živo, oslabiljeno] nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.