

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qdenga, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Qdenga, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Czterowalentna szczepionka przeciw gorączce denga (żywa, atenuowana)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rekonstytucji 1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Wirus gorączki denga, serotyp 1 (żywy, atenuowany)*: $\geq 3,3 \log_{10}$ PFU**/dawkę

Wirus gorączki denga, serotyp 2 (żywy, atenuowany)#: $\geq 2,7 \log_{10}$ PFU**/dawkę

Wirus gorączki denga, serotyp 3 (żywy, atenuowany)*: $\geq 4,0 \log_{10}$ PFU**/dawkę

Wirus gorączki denga, serotyp 4 (żywy, atenuowany)*: $\geq 4,5 \log_{10}$ PFU**/dawkę

*Wytwarzany w komórkach Vero metodą rekombinacji DNA. Geny białek powierzchniowych swoistych dla serotypu wbudowane w szkielet wirusa gorączki denga typu 2. Produkt zawiera organizmy genetycznie zmodyfikowane (GMO).

#Wytwarzany w komórkach Vero metodą rekombinacji DNA

**PFU = jednostki powodujące powstanie łysinek (jednostki określające miano wirusa)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Przed rekonstytucją szczepionka jest białym lub białawym liofilizowanym proszkiem (zbryloną masą).

Rozpuszczalnik jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Qdenga jest wskazana w zapobieganiu gorączce denga u osób w wieku od 4 lat.

Szczepionkę Qdenga należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby w wieku od 4 lat

Szczepionkę Qdenga należy podawać w dawce 0,5 ml w schemacie szczepienia obejmującym dwie dawki podawane w odstępie 3 miesięcy.

Nie ustalono konieczności podawania dawki przypominającej.

Dzieci w innym wieku (dzieci w wieku < 4 lat)

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Qdenga u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku ≥ 60 lat. Patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Po całkowitej rekonstytucji liofilizowanej szczepionki przy użyciu rozpuszczalnika szczepionkę Qdenga należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym najlepiej w ramię, w okolicy mięśnia naramiennego.

Nie wstrzykiwać szczepionki Qdenga donaczyniowo, śródskórnio ani domięśniowo.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z żadnymi innymi szczepionkami ani produktami leczniczymi podawanymi pozajelitowo.

Instrukcja rekonstytucji szczepionki Qdenga przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. albo nadwrażliwość na poprzednią dawkę szczepionki Qdenga.
- Osoby z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, w tym stosujące leczenie immunosupresyjne, takie jak chemioterapia lub kortykosteroidy ogólnoustrojowe w wysokich dawkach (np. prednizon w dawce 20 mg/dobę lub 2 mg/kg mc./dobę przez 2 lub więcej tygodni) w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem, podobnie jak w przypadku innych atenuowanych szczepionek.
- Osoby z objawowym zakażeniem wirusem HIV lub z bezobjawowym zakażeniem wirusem HIV, jeśli występują dowody na upośledzenie układu odpornościowego.
- Kobiety w ciąży (patrz punkt 4.6).
- Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Anafilaksja

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, należy zawsze zapewnić właściwe leczenie i nadzór medyczny na wypadek wystąpienia rzadkiej reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Weryfikacja wywiadu medycznego

Szczepienie należy poprzedzić zebraniem wywiadu chorobowego (z uwzględnieniem w szczególności przebytych szczepień i ewentualnych reakcji nadwrażliwości, które wystąpiły po szczepieniu).

Choroba współistniejąca

Podanie szczepionki Qdenga należy odroczyć u osób z ostrą i ciężką chorobą przebiegającą z wysoką gorączką. Obecność łagodnej infekcji, takiej jak przeziębienie, nie powinna powodować odroczenia szczepienia.

Ograniczenia skuteczności szczepionki

Szczepionka Qdenga może nie wywołać ochronnej odpowiedzi immunologicznej przeciwko wszystkim serotypom wirusa gorączki denga u wszystkich osób zaszczepionych, a odpowiedź immunologiczna może ulec osłabieniu z czasem (patrz punkt 5.1). Obecnie nie wiadomo, czy brak ochrony może spowodować zwiększenie nasilenia ciężkości gorączki denga. Zaleca się, aby po szczepieniu kontynuować stosowanie środków ochrony osobistej przed ukąszeniami komarów. W razie wystąpienia objawów podmiotowych albo objawów ostrzegawczych gorączki denga należy skontaktować się z lekarzem.

Brak danych dotyczących stosowania szczepionki Qdenga u osób w wieku powyżej 60 lat, a dane dotycząc jej stosowania u pacjentów z chorobami przewlekłymi są ograniczone.

Reakcje związane z lękiem

W związku z podaniem szczepionki mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem jako odpowiedź psychogenna na ukłucie igłą. Ważne jest, aby zastosować środki ostrożności w celu uniknięcia urazu w wyniku omdlenia.

Kobiety w wieku rozrodczym

Podobnie jak w przypadku innych atenuowanych szczepionek, kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę w okresie co najmniej jednego miesiąca po zaszczepieniu (patrz punkty 4.6 i 4.3.).

Inne

Szczepionki Qdenga nie można podawać we wstrzyknięciu donaczyniowym, śródskórnym ani domięśniowym.

Substancje pomocnicze

Szczepionka Qdenga zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

Szczepionka Qdenga zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów leczonych immunoglobulinami lub produktami krwiopochodnymi zawierającymi immunoglobuliny, takimi jak krew lub osocze, zaleca się odczekanie co najmniej 6 tygodni, a najlepiej 3 miesiące, po zakończeniu leczenia przed podaniem szczepionki Qdenga, aby uniknąć neutralizacji atenuowanych wirusów zawartych w szczepionce.

Szczepionki Qdenga nie należy podawać osobom stosującym leczenie immunosupresyjne, takie jak chemioterapia lub duże dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem (patrz punkt 4.3).

Stosowanie z innymi szczepionkami

Jeśli szczepionka Qdenga ma być podana jednocześnie z inną szczepionką podawaną we wstrzyknięciach, szczepionki należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.

Szczepionkę Qdenga można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A. Jednoczesne podawanie szczepionek badano z udziałem osób dorosłych.

Szczepionkę Qdenga można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw żółtej febrze. W badaniu klinicznym obejmującym około 300 uczestników, którzy przyjęli szczepionkę Qdenga jednocześnie ze szczepionką 17D przeciw żółtej febrze, nie zaobserwowano wpływu na wskaźnik seroprotekcji wobec żółtej febrzy. Poziom wytwarzanych przeciwciał przeciw wirusowi gorączki denga był niższy po jednoczesnym podaniu szczepionki Qdenga i szczepionki 17D przeciw żółtej febrze. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę w okresie co najmniej jednego miesiąca po zaszczepieniu. Kobietom planującym zajście w ciążę należy zalecić odłożenie szczepienia (patrz punkty 4.4 i 4.3).

Ciąża

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania szczepionki Qdenga u kobiet w okresie ciąży. Dane te nie są wystarczające do stwierdzenia braku potencjalnego wpływu szczepionki Qdenga na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój pourodzeniowy.

Qdenga jest żywą atenuowaną szczepionką, w związku z czym jest przeciwwskazana do stosowania u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy szczepionka Qdenga przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Szczepionka Qdenga jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Nie przeprowadzono badań nad wpływem szczepionki na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Qdenga wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami u uczestników w wieku od 4 do 60 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (50%), ból głowy (35%), ból mięśni (31%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (27%), złe samopoczucie (24%), osłabienie (20%) i gorączka (11%).

Te działania niepożądane występowały w ciągu 2 dni po szczepieniu, wykazywały nasilenie łagodne do umiarkowanego, cechowały się krótkim czasem trwania (1-3 dni) oraz występowały rzadziej po drugim podaniu szczepionki Qdenga niż po pierwszym wstrzyknięciu.

Wiremia poszczepienna

W badaniu klinicznym DEN-205 obserwowano przejściową wiremię poszczepienną po podaniu szczepionki Qdenga u 49% uczestników badania, którzy nie byli wcześniej zakażeni wirusem gorączki denga i u 16% uczestników badania, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem gorączki denga. Wiremia poszczepienna pojawiała się zwykle w drugim tygodniu po pierwszym wstrzyknięciu i utrzymywała się średnio 4 dni. U niektórych uczestników wiremia poszczepienna była związana z przejściowymi objawami o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takimi jak ból głowy, ból stawów, ból mięśni i wysypka. Po podaniu drugiej dawki wiremia poszczepienna była wykrywana w rzadkich przypadkach.

W okresie wiremii poszczepiennej testy diagnostyczne w kierunku gorączki denga mogą dawać wyniki dodatnie; nie można używać ich do odróżniania wiremii poszczepiennej od zakażenia wirusem gorączki denga typu dzikiego.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z podaniem szczepionki Qdenga otrzymane w badaniach klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej (**Tabela 1**).

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na analizie zbiorczej danych uzyskanych od 14 627 uczestników badania w wieku od 4 do 60 lat (13 839 dzieci i 788 osób dorosłych), którym podano szczepionką Qdenga. Obejmowało to podgrupę 3830 uczestników (3042 dzieci i 788 dorosłych) z ocenianą reaktywnością.

Działania niepożądane uporządkowano według następujących kategorii częstości występowania:

bardzo często: $\geq 1/10$

często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

rzadko: $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$

bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Tabela 1: Działania niepożądane z badań klinicznych (wiek od 4 do 60 lat)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych ^a
	Często	Zapalenie nosogardła Zapalenie gardła i migdałków ^b
	Niezbyt często	Zapalenie oskrzeli Nieżyt nosa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Oslabienie łaknienia ^c
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość ^c
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy Senność ^c
	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Biegunka Nudności Ból brzucha Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka ^d Świąd ^e Pokrzywka
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni
	Często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia Rumień w miejscu wstrzyknięcia Złe samopoczucie Oslabienie Gorączka
	Często	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia ^e Świąd w miejscu wstrzyknięcia ^e Choroba grypopodobna
	Niezbyt często	Krwotok w miejscu wstrzyknięcia ^e Zmęczenie ^e Przebarwienia w miejscu wstrzyknięcia ^e

^a Obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie wirusowe górnych dróg oddechowych

^b Obejmuje zapalenie gardła wraz z zapaleniem migdałków podniebiennych oraz zapalenie migdałków podniebiennych

^c Zgromadzone w badaniach klinicznych u dzieci poniżej 6 lat

^d Obejmuje wysypkę, wysypkę wirusową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę swędzącą

^e Zgłaszane w badaniach klinicznych u dorosłych

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat

Dostępne są dane zbiorcze dotyczące bezpieczeństwa obejmujące 13 839 dzieci (9210 w wieku 4–11 lat i 4629 w wieku 12–17 lat), pochodzące z badań klinicznych. Obejmują one dane dotyczące reaktogenności zgromadzone od 3042 dzieci (1865 w wieku 4–11 lat i 1177 w wieku 12–17 lat).

Częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci były takie jak u osób dorosłych. Działania niepożądane zgłaszane częściej u dzieci niż u osób dorosłych stanowiły:

gorączka (11% względem 3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (11% względem 3%), zapalenie nosogardła (6% względem 0,6%), zapalenie gardła i migdałków (2% względem 0,3%) i choroba grypopodobna (1% względem 0,1%). Działania niepożądane zgłaszane rzadziej u dzieci niż u osób dorosłych stanowiły: rumień w miejscu wstrzyknięcia (2% względem 27%), nudności (0,03% względem 0,8%) i ból stawów (0,03% względem 1%).

U 357 dzieci w wieku poniżej 6 lat, którym podano szczepionkę Qdenga, stwierdzono następujące działania:

osłabienie łaknienia (17%), senność (13%) i drażliwość (12%).

Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 4 lat, tj. w wieku, w którym stosowanie szczepionki nie jest wskazane

Reaktogenność u uczestników w wieku poniżej 4 lat oceniano u 78 uczestników, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepionki Qdenga, z których 13 otrzymało również zalecaną drugą dawkę. Działania zgłaszane bardzo często to: drażliwość (25%), gorączka (17%), ból w miejscu wstrzyknięcia (17%) i utrata łaknienia (15%). Często zgłaszano senność (8%) i rumień w miejscu wstrzyknięcia (3%). U uczestników w wieku poniżej 4 lat nie obserwowano obrzęku w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BX04

Mechanizm działania

Szczepionka Qdenga zawiera żywe atenuowane wirusy gorączki denga. Głównym mechanizmem działania szczepionki Qdenga jest miejscowa replikacja oraz wywołanie humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej przeciwko czterem serotypom wirusa gorączki denga.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną szczepionki Qdenga oceniano w badaniu DEN-301, kluczowym badaniu fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, realizowanym w 5 krajach w Ameryce Łacińskiej (Brazylia, Dominikana, Kolumbia, Nikaragua i Panama) i w 3 krajach w Azji (Filipiny, Sri Lanka i Tajlandia). Łącznie 20 099 dzieci w wieku od 4 do 16 lat zostało losowo przydzielonych (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej szczepionkę Qdenga lub do grupy otrzymującej placebo, niezależnie od wcześniejszego zakażenia wirusem gorączki denga.

Skuteczność oceniano za pomocą aktywnej obserwacji przez cały okres trwania badania. Każdy uczestnik z chorobą przebiegającą z gorączką (definiowaną jako gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ w ciągu 2 z 3 kolejnych dni) musiał zgłosić się do ośrodka badawczego w celu oceny pod kątem gorączki denga przez badacza. Uczestnikom/opiekunom przypominano o tym wymogu co najmniej raz w tygodniu, aby zapewnić maksymalną wykrywalność wszystkich przypadków objawowej gorączki denga potwierdzonej wirusologicznie (ang. virologically-confirmed dengue, VCD). Epizody gorączki potwierdzano za pomocą zweryfikowanego, ilościowego testu RT-PCR, który pozwalał na wykrywanie specyficznych serotypów wirusa gorączki denga.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 16 lat

Wyniki dotyczące skuteczności szczepionki (VE) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (występowanie przypadków objawowego VCD w okresie od 30 dni do 12 miesięcy po drugim wstrzyknięciu) przedstawiono w **Tabeli 2**. Średni wiek populacji analizy zgodnej z protokołem w badaniu wynosił 9,6 roku (odchylenie standardowe 3,5 roku), w tym 12,7% uczestników należało do grupy wiekowej 4–5 lat, 55,2% – do grupy wiekowej 6–11 lat, a 32,1% – do grupy wiekowej 12–16 lat. Spośród tych uczestników 46,5% pochodziło z Azji, a 53,5% – z Ameryki Łacińskiej; 49,5% uczestników stanowiły dziewczęta, a 50,5% – chłopcy. Poziom przeciwciał przeciw wirusowi gorączki denga w punkcie wyjściowym (przed pierwszym wstrzyknięciem) oceniano u wszystkich uczestników za pomocą testu mikroneutralizacji (MNT_{50}), aby umożliwić ocenę skuteczności szczepionki (ang. Vaccine Efficacy, VE) według wyjściowego poziomu przeciwciał. Wyjściowy wskaźnik seronegatywności wobec wirusa gorączki denga w populacji zgodnej z protokołem wyniósł 27,7%.

Tabela 2: Skuteczność szczepionki w zapobieganiu przypadkom objawowej VCD, powodowanej przez dowolny serotyp w okresie od 30 dni do 12 miesięcy po podaniu drugiej dawki szczepionki w badaniu DEN-301 (zbiór populacji zgodnej z protokołem)^a

	Qdenga N = 12 700 ^a	Placebo N = 6 316 ^a
VCD, n (%)	61 (0,5)	149 (2,4)
Skuteczność szczepionki (95% CI) (%)	80,2 (73,3; 85,3)	
Wartość p	<0,001	

CI: przedział ufności; n: liczba uczestników z gorączką; VCD: potwierdzona wirusologicznie gorączka denga

^a Analiza główna danych dotyczących skuteczności była oparta na zbiorze analizy zgodnej z protokołem, który obejmował wszystkich zrandomizowanych uczestników, w przypadku których nie doszło do poważnych naruszeń protokołu, w tym nieprzyjęcia obu dawek prawidłowo przypisanej szczepionki Qdenga albo placebo.

^b Liczba uczestników poddanych ocenie

Wyniki dotyczące VE w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, tj. zapobieganiu hospitalizacji z powodu VCD, zapobieganiu VCD według poziomu przeciwciał i serotypu oraz zapobieganiu VCD o ciężkim nasileniu przedstawiono w **Tabeli 3**. W przypadkach ciężkiej VCD brano pod uwagę dwa rodzaje punktów końcowych: przypadki VCD o ciężkim przebiegu klinicznym i przypadki VCD spełniające kryteria WHO z 1997 r. dotyczące gorączki krwotocznej denga (ang. dengue hemorrhagic fever, DHF). Kryteria stosowane w badaniu DEN-301 na potrzeby oceny stopnia nasilenia VCD przeprowadzanej przez niezależną komisję rozstrzygającą ds. stopnia nasilenia przypadków gorączki denga (ang. Dengue Case severity Adjudication Committee, DCAC) były oparte na wytycznych WHO z 2009 r. Komisja DCAC oceniała wszystkie przypadki hospitalizacji z powodu VCD z wykorzystaniem określonych z góry kryteriów, które obejmowały ocenę zaburzeń krzepnięcia, przesiąkania osocza, czynności wątroby, czynności nerek, czynności serca, ośrodkowego układu nerwowego i wstrząsu. W badaniu DEN-301 przypadki VCD spełniające kryteria WHO z 1997 r. dotyczące DHF były identyfikowane przy użyciu zaprogramowanego algorytmu, tj. bez przeprowadzania oceny lekarskiej. Ogólnie rzecz biorąc, kryteria obejmowały występowanie gorączki utrzymującej się przez 2–7 dni, skłonności do krwawień, małopłytkowości i dowodów na przesiąkanie osocza.

Tabela 3: Skuteczność szczepionki w zapobieganiu hospitalizacji z powodu objawowej VCD, w zapobieganiu objawowej VCD według serotypu wirusa gorączki denga, w zapobieganiu objawowej VCD według wyjściowego poziomu przeciwciał oraz w zapobieganiu ciężkim postaciom gorączki denga w okresie od 30 dni do 18 miesięcy po podaniu drugiej dawki szczepionki w badaniu DEN-301 (zbiór populacji zgodnej z protokołem)

	Qdenga N=12 700 ^a	Placebo N=6 316 ^a	VE (95% CI)
VE w zapobieganiu hospitalizacji z powodu objawowej gorączki VCD^b, n (%)			
Hospitalizacja z powodu objawowej gorączki VCD ^c	13 (0,1)	66 (1,0)	90,4 (82,6; 94,7) ^d
VE w zapobieganiu objawowej gorączki VCD według serotypu wirusa gorączki denga, n (%)			
Objawowa gorączka VCD spowodowana przez DENV-1	38 (0,3)	62 (1,0)	69,8 (54,8; 79,9)
Objawowa gorączka VCD spowodowana przez DENV-2	8 (<0,1)	80 (1,3)	95,1 (89,9; 97,6)
Objawowa gorączka VCD spowodowana przez DENV-3	63 (0,5)	60 (0,9)	48,9 (27,2; 64,1)
Objawowa gorączka VCD spowodowana przez DENV-4	5 (<0,1)	5 (<0,1)	51,0 (-69,4; 85,8)
VE w zapobieganiu objawowej gorączki VCD według wyjściowego poziomu przeciwciał przeciw wirusowi gorączki denga, n (%)			
Objawowa gorączka VCD u wszystkich uczestników	114 (0,9)	206 (3,3)	73,3 (66,5; 78,8)
Objawowa gorączka VCD u uczestników seropozytywnych w punkcie wyjściowym	75 (0,8)	150 (3,3)	76,1 (68,5; 81,9)
Objawowa gorączka VCD u uczestników seronegatywnych w punkcie wyjściowym	39 (1,1)	56 (3,2)	66,2 (49,1; 77,5)
VE w zapobieganiu DHF wywołanej przez dowolny serotyp wirusa gorączki denga, n (%)			
Ogółem	2 (<0,1)	7 (0,1)	85,9 (31,9; 97,1)
VE w zapobieganiu ciężkiej gorączce denga wywołanej przez dowolny serotyp wirusa gorączki denga, n (%)			
Ogółem	2 (<0,1)	1 (<0,1)	2,3 (-97,5; 91,1)

VE: skuteczność szczepionki; CI: przedział ufności; n: liczba uczestników; VCD: potwierdzona wirusologicznie gorączka denga; DENV: serotyp wirusa gorączki denga

^a Liczba ocenionych uczestników

^b Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy

^c Większość zaobserwowanych przypadków było wywołanych DENV-2 (0 przypadków w grupie otrzymującej szczepionkę Qdenga, i 46 przypadków w grupie otrzymującej placebo)

^d p-wartość <0,001

Od pierwszego do drugiego szczepienia obserwowano szybki początek ochrony przeciw objawowej VCD powodowanej przez wszystkie serotypy łącznie, a eksplorowana VE wynosiła 81,1% (95% CI: 64,1%, 90,0%).

Ochrona długoterminowa

W badaniu DEN-301 przeprowadzono szereg analiz eksploracyjnych w celu oszacowania długoterminowej ochrony uzyskiwanej od pierwszej dawki do 4,5 lat po podaniu drugiej dawki (Tabela 4).

Tabela 4: Skuteczność szczepionki w zapobieganiu objawowej VCD i hospitalizacji ogółem według wyjściowego poziomu przeciwciał przeciw wirusowi denga i przeciwko poszczególnym serotypom według wyjściowego poziomu przeciwciał od podania pierwszej dawki do upływu 54 miesięcy od podania drugiej dawki w badaniu DEN-301 (zbiór populacji do analizy bezpieczeństwa)

	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% CI) w zapobieganiu objawowej gorączce VCD ^a	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% CI) w zapobieganiu hospitalizacji z powodu objawowej gorączki VCD ^a
Ogółem	442/13380	547/6687	61,2 (56,0; 65,8)	46/13380	142/6687	84,1 (77,8; 88,6)
Seronegatywność w punkcie wyjściowym, N=5 546						
Dowolny serotyp	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
Seropozytywność w punkcie wyjściowym, N=14 517						
Dowolny serotyp	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

VE: skuteczność szczepionki; CI: przedział ufności; VCD: potwierdzona wirusologicznie gorączka denga; n: liczba uczestników, N: liczba ocenionych uczestników; NP.: nie podano (ang. not provided);

^a Analiza wstępna; Badanie nie ma ani wystarczającej mocy statystycznej, ani nie jest zaprojektowane tak, aby wykazać różnicę pomiędzy grupą otrzymującą szczepionkę, a otrzymującą placebo.

^b Wartość w przybliżeniu z zastosowaniem jednostronnego 95% CI

^c Nie oszacowano VE, ponieważ zaobserwowano mniej niż 6 przypadków, zarówno dla TDV, jak i dla placebo

Ponadto VE w zapobieganiu DHF wywołanej przez dowolny serotyp wirusa wynosiła 70,0% (95% CI: 31,5%, 86,9%), a w zapobieganiu przypadkom VCD o ciężkim przebiegu klinicznym wywołanej przez dowolny serotyp wirusa – 70,2% (95% CI: -24,7%, 92,9%).

W analizie w ujęciu rocznym obejmującej okres do czterech i pół roku po podaniu drugiej dawki wykazano VE w zapobieganiu VCD w odniesieniu do wszystkich czterech serotypów u uczestników seropozytywnych wobec wirusa gorączki denga w punkcie wyjściowym. U uczestników seronegatywnych wobec wirusa gorączki denga w punkcie wyjściowym wykazano VE w odniesieniu do DENV-1 i DENV-2, ale dane nie sugerowały VE w odniesieniu do DENV-3 i nie można było jej wykazać w odniesieniu do DENV-4 z powodu niższej częstości występowania przypadków (Tabela 5).

Tabela 5: Skuteczność szczepionki w zapobieganiu gorączce VCD i hospitalizacji ogółem i według wyjściowego poziomu przeciwciał przeciw wirusowi dengi w rocznych interwałach od 30 dni po podaniu drugiej dawki w badaniu DEN-301 (zbiór populacji do analizy bezpieczeństwa)

		VE (95% CI) w zapobieganiu gorączce VCD N ^a = 19 021	VE (95% CI) w zapobieganiu hospitalizacji z powodu gorączki VCD N ^a = 19 021
Rok 1 ^b	Ogółem	80,2 (73,3; 85,3)	95,4 (88,4; 98,2)
	Według wyjściowego poziomu przeciwciał przeciw wirusowi gorączki dengi		
	Seropozytywni Seronegatywni	82,2 (74,5; 87,6) 74,9 (57,0; 85,4)	94,4 (84,4; 98,0) 97,2 (79,1; 99,6)
Rok 2 ^c	Ogółem	56,2 (42,3; 66,8)	76,2 (50,8; 88,4)
	Według wyjściowego poziomu przeciwciał przeciw wirusowi gorączki dengi		
	Seropozytywni Seronegatywni	60,3 (44,7; 71,5) 45,3 (9,9; 66,8)	85,2 (59,6; 94,6) 51,4 (-50,7; 84,3)
Rok 3 ^d	Ogółem	45,0 (32,9; 55,0)	70,8 (49,6; 83,0)
	Według wyjściowego poziomu przeciwciał przeciw wirusowi gorączki dengi		
	Seropozytywni Seronegatywni	48,7 (34,8; 59,6) 35,5 (7,4; 55,1)	78,4 (57,1; 89,1) 45,0 (-42,6; 78,8)
Rok 4 ^e	Ogółem	62,8 (41,4; 76,4)	96,4 (72,2; 99,5)
	Według wyjściowego poziomu przeciwciał przeciw wirusowi gorączki dengi		
	Seropozytywni Seronegatywni	64,1 (37,4; 79,4) 60,2 (11,1; 82,1)	94,0 (52,2; 99,3) NP ^f 100

VE: skuteczność szczepionki; CI: przedział ufności; VCD: potwierdzona wirusologicznie gorączka dengi; NP: nie podano (ang. not provided); N: łączna liczba uczestników w zbiorze analizy; ^a liczba uczestników poddanych ocenie w każdym roku różni się.

^b Rok 1 oznacza okres 11 miesięcy rozpoczynający się 30 dni po podaniu drugiej dawki.

^c Rok 2 oznacza okres od 13 do 24 miesięcy po podaniu drugiej dawki.

^d Rok 3 oznacza okres od 25 do 36 miesięcy po podaniu drugiej dawki.

^e Rok 4 oznacza okres od 37 do 48 miesięcy po podaniu drugiej dawki.

^f Nie oszacowano VE, ponieważ zaobserwowano mniej niż 6 przypadków, zarówno dla TDV, jak i dla placebo

Skuteczność kliniczna u osób w wieku od 17 lat

Nie przeprowadzono badania oceniającego skuteczność kliniczną u osób w wieku od 17 lat. Wnioski dotyczące skuteczności szczepionki Qdenga u osób w wieku od 17 lat wyciągnięto na podstawie skuteczności klinicznej u osób w wieku 4–16 lat w wyniku połączenia danych dotyczących immunogenności (patrz poniżej).

Immunogenność

W świetle braku korelatów ochrony przed wirusem gorączki dengi znaczenie kliniczne danych dotyczących immunogenności nie jest jeszcze w pełni zrozumiałe.

Dane dotyczące immunogenności u uczestników w wieku od 4 do 16 lat w obszarach endemicznych

W Tabeli 6 przedstawiono wartości GMT według wyjściowego poziomu przeciwciał przeciw wirusowi gorączki denga u uczestników badania DEN-301 w wieku od 4 do 16 lat.

Tabela 6: Immunogenność według wyjściowego poziomu przeciwciał przeciw wirusowi gorączki denga w badaniu DEN-301 (zbiór populacji zgodnej z protokołem do oceny immunogenności)^a

	Seropozytywność w punkcie wyjściowym		Seronegatywność w punkcie wyjściowym	
	Przed podaniem szczepionki N=1816*	1 miesiąc po podaniu 2. dawki N=1621	Przed podaniem szczepionki N=702	1 miesiąc po podaniu 2. dawki N=641
DENV-1				
GMT	411,3	2115,2	5,0	184,2
95% CI	(366,0; 462,2)	(1957,0; 2286,3)	NE**	(168,6; 201,3)
DENV-2				
GMT	753,1	4897,4	5,0	1729,9
95% CI	(681,0; 832,8)	(4645,8; 5162,5)	NE**	(1613,7; 1854,6)
DENV-3				
GMT	357,7	1761,0	5,0	228,0
95% CI	(321,3; 398,3)	(1645,9; 1884,1)	NE**	(211,6; 245,7)
DENV-4				
GMT	218,4	1129,4	5,0	143,9
95% CI	(198,1; 240,8)	(1066,3; 1196,2)	NE**	(133,6; 155,1)

N: liczba ocenionych uczestników; DENV: wirus gorączki denga; GMT: średnia geometryczna miana; CI: przedział ufności; NE: nie oszacowano

^a Podzbiór analizy immunogenności stanowiła losowo wybrana podgrupa uczestników, a zbiór analizy immunogenności zgodnej z protokołem stanowił zbiór uczestników z tej podgrupy, którzy należeli jednocześnie do zbioru analizy zgodnej z protokołem.

* W przypadku DENV-2 i DENV-3: N= 1815

** Wszyscy uczestnicy mieli wartości GMT poniżej LLOD (10), w związku z czym zgłoszono wartość równą 5 i nie podano wartości CI

Dane dotyczące immunogenności u uczestników w wieku od 18 do 60 lat w obszarach nieendemicznych

Immunogenność szczepionki Qdenga u osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat oceniono w badaniu DEN-304, badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo w kraju nieendemicznym (USA). W Tabeli 7 przedstawiono wartości GMT po podaniu drugiej dawki.

Tabela 7: GMT przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi gorączki denga w badaniu DEN-304 (zbiór populacji zgodnej z protokołem)

	Seropozytywność w punkcie wyjściowym*		Seronegatywność w punkcie wyjściowym*	
	Przed podaniem szczepionki N=68	1 miesiąc po podaniu 2. dawki N=67	Przed podaniem szczepionki N=379	1 miesiąc po podaniu 2. dawki N=367
DENV-1				
GMT	13,9	365,1	5,0	268,1
95% CI	(9,5; 20,4)	(233,0; 572,1)	NE**	(226,3; 317,8)
DENV-2				
GMT	31,8	3098,0	5,0	2956,9
95% CI	(22,5; 44,8)	(2233,4; 4297,2)	NE**	(2635,9; 3316,9)
DENV-3				
GMT	7,4	185,7	5,0	128,9
95% CI	(5,7; 9,6)	(129,0; 267,1)	NE**	(112,4; 147,8)
DENV-4				
GMT	7,4	229,6	5,0	137,4
95% CI	(5,5; 9,9)	(150,0; 351,3)	NE**	(121,9; 155,0)

N: liczba ocenionych uczestników; DENV: wirus gorączki denga; GMT: średnia geometryczna miana; CI: przedział ufności; NE: nie oszacowano

* Dane zbiorcze dotyczące czterowalentnej szczepionki przeciw wirusowi gorączki denga, partie 1, 2 i 3

** Wszyscy uczestnicy mieli wartości GMT poniżej LLOD (10), w związku z czym zgłoszono wartość równą 5 i nie podano wartości CI

Połączenie danych dotyczących skuteczności opiera się na danych o immunogenności i wynikach analiz równoważności, porównujących wartości GMTs po zaszczepieniu w populacji seronegatywnej wobec wirusa gorączki denga w punkcie wyjściowym w badaniach DEN-301 i DEN-304 (**Tabela 8**). Należy oczekiwać uzyskania ochrony przed gorączką denga u osób dorosłych, chociaż faktyczna skala skuteczności w porównaniu z obserwowaną u dzieci i młodzieży jest nieznana.

Tabela 8: Stosunek GMT u uczestników seronegatywnych wobec wirusa gorączki denga w punkcie wyjściowym w badaniach DEN-301 (4-16 lat) i DEN-304 (18-60 lat)

Stosunek GMT* (95% CI)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1m po 2. dawce	0,69 (0,58; 0,82)	0,59 (0,52; 0,66)	1,77 (1,53; 2,04)	1,05 (0,92; 1,20)
6m po 2. dawce	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: wirus gorączki denga; GMT: średnia geometryczna miana; CI: przedział ufności; m: miesiąc(e)

*Równoważność: górna granica 95% CI poniżej 2,0.

Utrzymywanie się przeciwciał w długim okresie

W badaniu DEN-301 wykazano długotrwałe utrzymywanie się przeciwciał neutralizujących, z mianami pozostającymi znacznie powyżej poziomów sprzed szczepienia w przypadku wszystkich czterech serotypów, do 51 miesięcy po podaniu pierwszej dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych szczepionki Qdenga.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa, wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących podania pojedynczej dawki, miejscowej tolerancji, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniu dystrybucji i rozprzestrzeniania nie stwierdzano rozprzestrzeniania się RNA wirusów szczepionki Qdenga w kale i moczu, w związku z czym nie istnieje ryzyko szerzenia się w środowisku lub transmisji od osób zaszczepionych. W badaniu neurowirulencji wykazano, że szczepionka Qdenga nie jest neurotoksyczna.

Mimo, iż nie stwierdzono żadnego istotnego zagrożenia, znaczenie badań dotyczących toksycznego wpływu na rozród jest ograniczone, ponieważ króliki nie są podatne na zakażenie wirusem gorączki denga.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

α,α -trehaloza dwuwodna
Poloksamer 407
Surowicza albumina ludzka
Potasu diwodorofosforan
Disodu wodorofosforan
Potasu chlorek
Sodu chlorek

Rozpuszczalnik:

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi szczepionkami ani produktami leczniczymi z wyjątkiem dołączonego rozpuszczalnika, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Po rekonstytucji przy użyciu dołączonego rozpuszczalnika szczepionka Qdenga powinna być zużyta natychmiast.

Jeśli nie zostanie zużyta natychmiast, szczepionkę Qdenga należy zużyć w ciągu 2 godzin.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w temperaturze pokojowej (do 32,5°C) przez okres 2 godzin od momentu rekonstytucji szczepionki w fiolce. Po upływie tego czasu należy wyrzucić szczepionkę. Nie należy ponownie umieszczać jej w lodówce.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowaną do użycia szczepionkę Qdenga należy zużyć natychmiast. Jeśli szczepionka nie zostanie natychmiast zużyta, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Warunki przechowywania szczepionki Qdenga po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Qdenga, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

- Proszek (1 dawka) w szklanej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy butylowej) i aluminiową zakrętką z plastikowym zielonym wieczkiem typu flip-off + rozpuszczalnik 0,5 ml (jedna dawka) w szklanej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy bromobutyłowej) i aluminiową zakrętką z plastikowym fioletowym wieczkiem typu flip-off

Wielkość opakowania: 1 lub 10 sztuk.

Qdenga, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce:

- Proszek (1 dawka) w fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy butylowej) i aluminiową zakrętką z plastikowym zielonym wieczkiem typu flip-off + rozpuszczalnik 0,5 ml (1 dawka) w ampułko-strzykawce (ze szkła typu I) z ogranicznikiem tłoka (z bromobutyłu) i nasadką (z polipropylenu), z 2 osobnymi igłami

Wielkość opakowania: 1 lub 5.

- Proszek (1 dawka) w fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy butylowej) i aluminiową zakrętką z plastikowym zielonym wieczkiem typu flip-off + rozpuszczalnik 0,5 ml (1 dawka) w ampułko-strzykawce (ze szkła typu I) z ogranicznikiem tłoka (z bromobutyłu) i nasadką (z polipropylenu), bez igieł

Wielkość opakowania: 1 lub 5.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

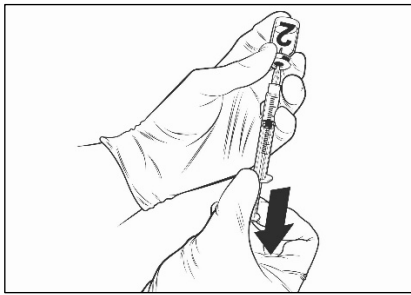
Instrukcje rekonstytucji szczepionki przy użyciu rozpuszczalnika znajdującego się w fiołce

Qdenga to szczepionka dwuskładnikowa, która składa się z fiołki zawierającej liofilizowaną szczepionkę oraz fiołki zawierającej rozpuszczalnik. Przed podaniem konieczna jest rekonstytucja liofilizowanej szczepionki przy użyciu rozpuszczalnika.

Do rekonstytucji i wstrzyknięcia szczepionki Qdenga należy używać wyłącznie jałowych strzykawek. Szczepionki Qdenga nie należy mieszać z innymi szczepionkami w tej samej strzykawce.

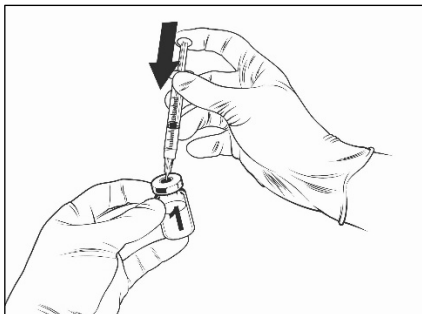
Do rekonstytucji szczepionki Qdenga należy używać tylko rozpuszczalnik (0,22% roztwór chlorku sodu) dostarczony razem ze szczepionką, ponieważ jest on pozbawiony konserwantów lub innych substancji o działaniu przeciwwirusowym. Należy unikać kontaktu ze środkami konserwującymi, antyseptycznymi, detergentami i innymi substancjami o działaniu przeciwwirusowym, ponieważ mogą one inaktywować wirusy szczepionkowe.

Wyjąć fiołki ze szczepionką i rozpuszczalnikiem z lodówki i umieścić w temperaturze pokojowej na około 15 minut.



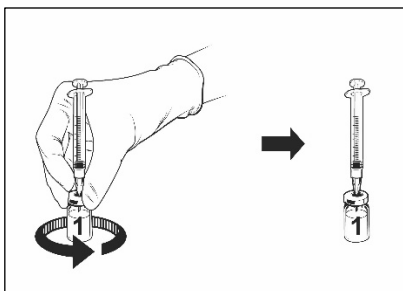
Fiolka z rozpuszczalnikiem

- Zdjąć wieczka z obu fiolek i oczyścić powierzchnię korków na górze fiolek za pomocą wacika nasączonego alkoholem.
- Zamocować jałową igłę do jałowej strzykawki o poj. 1 ml i wprowadzić igłę do fiołki z rozpuszczalnikiem. Zaleca się używanie igły w rozmiarze 23G.
- Powoli wcisnąć tłok do końca.
- Odwrócić fiołkę do góry dnem, pobrać całą zawartość fiołki i kontynuować odciąganie tłoka do poziomu 0,75 ml. Wewnątrz strzykawki powinien być widoczny pęcherzyk.
- Odwrócić strzykawkę, aby pęcherzyk przepłynął w kierunku tłoka.



Fiolka z liofilizowaną szczepionką

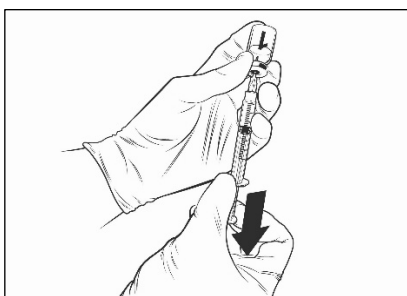
- Wprowadzić igłę zamocowaną do strzykawki do fiołki z liofilizowaną szczepionką.
- Powoli naciskając tłok, kierować strumień rozpuszczalnika na ściankę fiołki, aby ograniczyć możliwość powstania pęcherzyków.



Szczepionka po rekonstytucji

- Zdjąć palec z tłoka i umieścić strzykawkę z fiołką na płaskiej powierzchni, delikatnie obracając fiołkę w obu kierunkach za pomocą strzykawki z igłą.
- **NIE WSTRZĄSAĆ.** Po rekonstytucji w produkcie może powstać piana i pęcherzyki.
- Odstawić fiołkę z zamocowaną strzykawką na chwilę, aż roztwór stanie się przejrzysty. Zajmuje to około 30-60 sekund.

Powstały po rekonstytucji roztwór powinien być przejrzystą, bezbarwną lub bladożółtą cieczą i zasadniczo nie zawierać obcych cząstek. W przypadku obecności cząstek stałych lub zmiany zabarwienia należy wyrzucić szczepionkę.



Szczepionka po rekonstytucji

- Przy użyciu tej samej strzykawki pobrać całą objętość roztworu szczepionki Qdenga po rekonstytucji, aż w strzykawce pojawi się pęcherzyk powietrza.
- Wyjąć strzykawkę z igłą z fiołki.
- Przytrzymać strzykawkę z igłą skierowaną do góry i opukać ściankę strzykawki, aby pęcherzyk powietrza przepłynął do góry. Wyrzucić dotychczas używaną igłę i umieścić nową igłę, a następnie usunąć pęcherzyk powietrza do momentu, aż w górnej części igły pojawi się niewielka kropla cieczy. Zaleca się używanie igły o długości 16 mm w rozmiarze 25G.
- Szczepionka Qdenga jest gotowa do podania we wstrzyknięciu podskórnym.

Po rekonstytucji szczepionkę Qdenga należy natychmiast podać. Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w temperaturze pokojowej (do 32,5°C) przez okres 2 godzin od momentu rekonstytucji szczepionki w fiolce. Po upływie tego okresu należy wyrzucić szczepionkę. Nie należy ponownie umieszczać jej w lodówce. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowaną do użycia szczepionkę Qdenga należy zużyć natychmiast. Jeśli szczepionka nie zostanie natychmiast zużyta, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

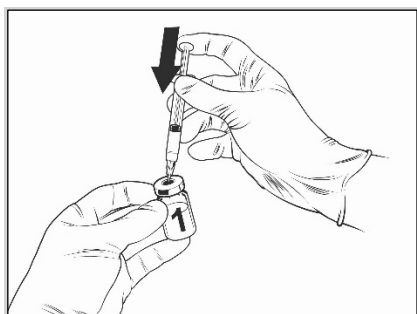
Instrukcje rekonstytucji szczepionki przy użyciu rozpuszczalnika znajdującego się w ampułko-strzykawce

Qdenga to szczepionka dwuskładnikowa, która składa się z fiolki zawierającej liofilizowaną szczepionkę oraz rozpuszczalnika umieszczonego w ampułko-strzykawce. Przed podaniem konieczna jest rekonstytucja liofilizowanej szczepionki przy użyciu rozpuszczalnika.

Nie mieszać szczepionki Qdenga z innymi produktami leczniczymi ani szczepionkami w tej samej strzykawce.

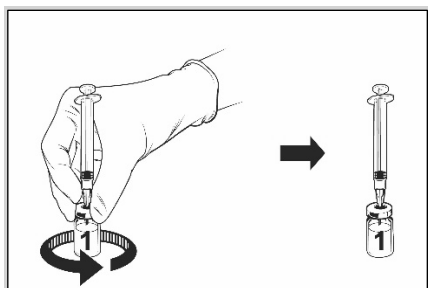
Do rekonstytucji szczepionki Qdenga należy używać wyłącznie rozpuszczalnika (0,22% roztworu sodu chlorku) zawartego w ampułko-strzykawce dostarczanej wraz ze szczepionką, ponieważ nie zawiera on środków konserwujących ani innych substancji o działaniu przeciwwirusowym. Należy unikać kontaktu ze środkami konserwującymi, antyseptycznymi, detergentami i innymi substancjami o działaniu przeciwwirusowym, ponieważ mogą one inaktywować wirusy szczepionkowe.

Wyjąć fiolkę ze szczepionką i ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem z lodówki i umieścić w temperaturze pokojowej na około 15 minut.



Fiolka z liofilizowaną szczepionką

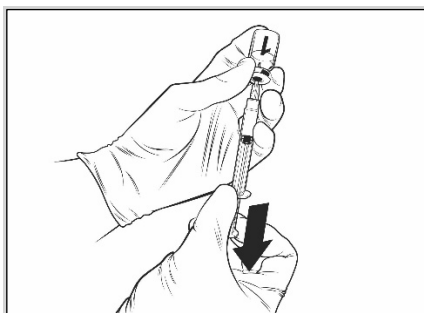
- Zdjąć wieczko z fiolki ze szczepionką i oczyścić powierzchnię korka na górze fiolki za pomocą wacika nasączonego alkoholem.
- Zamocować jałową igłę do ampułko-strzykawki i wprowadzić igłę do fiolki ze szczepionką. Zaleca się używanie igły w rozmiarze 23G.
- Powoli naciskając tłok, kierować strumień rozpuszczalnika na ściankę fiolki, aby ograniczyć możliwość powstania pęcherzyków.



Szczepionka po rekonstytucji

- Zdjąć palec z tłoka i umieścić strzykawkę z fiolką na płaskiej powierzchni, delikatnie obracając fiolkę w obu kierunkach za pomocą strzykawki z igłą.
- **NIE WSTRZĄSAĆ.** Po rekonstytucji w produkcie może powstać piana i pęcherzyki.
- Odstawić fiolkę z zamocowaną strzykawką na chwilę, aż roztwór stanie się przejrzysty. Zajmuje to około 30-60 sekund.

Powstały po rekonstytucji roztwór powinien być przejrzystą, bezbarwną lub bladożółtą cieczą i zasadniczo nie zawierać obcych cząstek. W przypadku obecności cząstek stałych lub zmiany zabarwienia należy wyrzucić szczepionkę.



Szczepionka po rekonstytucji

- Przy użyciu tej samej strzykawki pobrać całą objętość roztworu szczepionki Qdenga po rekonstytucji, aż w strzykawce pojawi się pęcherzyk powietrza.
- Wyjąć strzykawkę z igłą z fiolki. Przytrzymać strzykawkę z igłą skierowaną do góry i opukać ściankę strzykawki, aby pęcherzyk powietrza przepłynął do góry. Wyrzucić dotychczas używaną igłę i umieścić nową jałową igłę, a następnie usunąć pęcherzyk powietrza do momentu, aż w górnej części igły pojawi się niewielka kropla ciecchy. Zaleca się używanie igły o długości 16 mm w rozmiarze 25G.
- Szczepionka Qdenga jest gotowa do podania we wstrzyknięciu podskórnym.

Po rekonstytucji szczepionkę Qdenga należy natychmiast podać. Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w temperaturze pokojowej (do 32,5°C) przez okres 2 godzin od momentu rekonstytucji szczepionki w fiolce. Po upływie tego okresu należy wyrzucić szczepionkę. Nie należy ponownie umieszczać jej w lodówce. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowaną do użycia szczepionkę Qdenga należy zużyć natychmiast. Jeśli szczepionka nie zostanie natychmiast zużyta, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

17 maja 2024 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.