QDENGA

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Qdenga poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Qdenga poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Tetravalent vaccin (levend, verzwakt) tegen dengue

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,5 ml):
Denguevirus serotype 1 (levend, verzwakt)*: ≥ 3,3 log10 PFU**/dosis
Denguevirus serotype 2 (levend, verzwakt)#: ≥ 2,7 log10 PFU**/dosis
Denguevirus serotype 3 (levend, verzwakt)*: ≥ 4,0 log10 PFU**/dosis
Denguevirus serotype 4 (levend, verzwakt)*: ≥ 4,5 log10 PFU**/dosis

*Geproduceerd in Vero-cellen met behulp van recombinant-DNA-technologie. Genen van serotype-specifieke oppervlakte-eiwitten, ontworpen in dengue type-2 basis. Dit product bevat genetisch gemodificeerde organismen (GMO's, genetically modified organisms).
#Geproduceerd in Vero-cellen met behulp van recombinant-DNA-technologie
**PFU = Plaquevormende eenheden

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Voorafgaand aan reconstitutie is het vaccin een wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder (compacte cake).

Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Qdenga is geïndiceerd voor de preventie van dengue bij personen vanaf 4 jaar.

Qdenga dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen vanaf 4 jaar

Qdenga moet worden toegediend als een 0,5 ml dosis met een schema van twee doses (0 en 3 maanden).

De noodzaak voor een herhalingsdosis is niet vastgesteld.

Andere pediatrische patiënten (kinderen < 4 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van Qdenga bij kinderen jonger dan 4 jaar zijn nog niet vastgesteld.
De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Ouderen

Dosisaanpassing is niet vereist bij personen van 60 jaar of ouder. Zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Na volledige reconstitutie van het gelyofiliseerde vaccin met het oplosmiddel moet Qdenga worden toegediend door subcutane injectie, bij voorkeur in de bovenarm nabij de deltaspier.

Qdenga niet toedienen via intravasculaire, intradermale of intramusculaire injectie.

Het vaccin mag niet met andere vaccins of andere parenterale geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Voor instructies over reconstitutie van Qdenga voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of overgevoeligheid voor een eerdere dosis Qdenga.
- Personen met aangeboren of verworven immuundeficiëntie, met inbegrip van personen die immunosuppressieve therapieën ontvangen zoals hoge doses systemische corticosteroïden (bijv. 20 mg/dag of 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag prednison gedurende 2 weken of meer) binnen 4 weken vóór vaccinatie, of andere geneesmiddelen met bekende immunosuppressieve eigenschappen, waaronder chemotherapie. Er moet per persoon worden bekeken wanneer vaccinatie na immunosuppresieve behandeling moet worden vermeden.
- Personen met een symptomatische hiv-infectie of met een asymptomatische hiv-infectie met daarbij bewijs van een verstoord immuunsysteem.
- Zwangere vrouwen (zie rubriek 4.6).
- Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Anafylaxie
Anafylaxie is gemeld bij personen die Qdenga hebben ontvangen. Het merendeel van de gevallen trad op binnen 30 minuten na de vaccinatie. Net als bij alle injecteerbare vaccins moet er altijd gepaste medische behandeling en toezicht beschikbaar zijn in het geval van een zeldzame anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Beoordeling anamnese
Vaccinatie dient te worden voorafgegaan door een beoordeling van de individuele anamnese (met name met betrekking tot eerdere vaccinatie en mogelijke overgevoeligheidsreacties die optraden na vaccinatie).

Gelijktijdige ziekte
Vaccinatie met Qdenga dient te worden uitgesteld bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een verkoudheid, is geen reden voor uitstel van vaccinatie.

Beperkingen van werkzaamheid van het vaccin
Het is mogelijk dat niet alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons krijgen tegen alle serotypes van het denguevirus door toediening van Qdenga en dat de immuunrespons in de loop der tijd afneemt (zie rubriek 5.1). Het is momenteel niet bekend of een gebrek aan bescherming kan resulteren in een verhoogde ernst van dengue. Het wordt aanbevolen om na vaccinatie persoonlijke beschermende maatregelen te blijven nemen tegen muggenbeten. Personen moeten medische hulp inroepen als er symptomen van dengue of waarschuwingstekenen van dengue optreden.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Qdenga bij proefpersonen van 60 jaar en ouder en beperkte gegevens over patiënten met chronische medische aandoeningen.

Angst-gerelateerde reacties
Angst-gerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie, of stress-gerelateerde reacties kunnen optreden in samenhang met de vaccinatie als psychogene respons op de naaldinjectie. Het is belangrijk dat voorzorgsmaatregelen zijn getroffen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden
Net als bij andere levende verzwakte vaccins dienen vrouwen die zwanger kunnen worden doeltreffende anticonceptie te gebruiken gedurende ten minste één maand na vaccinatie (zie rubrieken 4.6 en 4.3).

Overige
Qdenga niet toedienen via intravasculaire, intradermale of intramusculaire injectie.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is

Dit middel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘kaliumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij patiënten die worden behandeld met immunoglobulinen of met bloedproducten die immunoglobulinen bevatten, zoals bloed of plasma, wordt aanbevolen vaccinatie met Qdenga uit te stellen tot ten minste 6 weken, en bij voorkeur 3 maanden, na het einde van de behandeling, om te voorkomen dat het verzwakte virus in het vaccin wordt geneutraliseerd.

Qdenga mag niet worden toegediend aan personen die immunosuppressieve behandelingen ontvangen, zoals hoge doses systemische corticosteroïden binnen 4 weken voorafgaand aan de vaccinatie, of andere geneesmiddelen met bekende immunosuppressieve eigenschappen, waaronder chemotherapie (zie rubriek 4.3). Er moet per persoon worden bekeken wanneer vaccinatie na immunosuppresieve behandeling moet worden vermeden.

Gebruik met andere vaccins

Als Qdenga gelijktijdig met een ander injecteerbaar vaccin moet worden toegediend, moeten de vaccins altijd worden toegediend op verschillende injectieplaatsen.

Qdenga kan gelijktijdig worden toegediend met een hepatitis A-vaccin. Gelijktijdige toediening is onderzocht bij volwassenen.

Qdenga kan gelijktijdig worden toegediend met een gelekoortsvaccin. In een klinisch onderzoek waarbij ongeveer 300 volwassen proefpersonen Qdenga gelijktijdig ontvingen met een vaccin tegen gelekoortsvirus 17D, was er geen effect op de mate van seroprotectie voor gele koorts. Dengue antilichaamreacties waren verlaagd na gelijktijdige toediening van Qdenga en het vaccin tegen gelekoortsvirus 17D. De klinische significantie van deze bevinding is niet bekend.

Qdenga kan gelijktijdig worden toegediend met een vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV) (zie rubriek 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende ten minste één maand na vaccinatie. Vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden moet worden geadviseerd om vaccinatie uit te stellen (zie rubrieken 4.4 en 4.3).

Zwangerschap

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Qdenga bij zwangere vrouwen. Deze gegevens zijn niet voldoende om de afwezigheid van mogelijke effecten van Qdenga op de zwangerschap, embryo-foetale ontwikkeling, partus en postnatale ontwikkeling te concluderen.

Qdenga is een levend, verzwakt vaccin, daarom is Qdenga gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of Qdenga in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.
Qdenga is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).
Er is geen specifiek onderzoek naar vruchtbaarheid bij mensen uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Qdenga heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken waren de meest gemelde bijwerkingen bij proefpersonen van 4 tot 60 jaar oud pijn op de injectieplaats (50%), hoofdpijn (35%), myalgie (31%), erytheem op de injectieplaats (27%), malaise (24%), asthenie (20%) en koorts (11%).

Deze bijwerkingen traden gewoonlijk op binnen 2 dagen na de injectie, waren licht tot matig in intensiteit, van korte duur (1 tot 3 dagen) en kwamen minder frequent voor na de tweede injectie van Qdenga dan na de eerste injectie.

Vaccinviremie

In klinisch onderzoek DEN-205 werd voorbijgaande vaccinviremie na vaccinatie met Qdenga waargenomen bij 49% van de onderzoeksdeelnemers die nog niet eerder waren besmet met dengue en bij 16% van de onderzoeksdeelnemers die eerder besmet waren geweest met dengue. Vaccinviremie begon meestal in de tweede week na de eerste injectie en had een gemiddelde duur van 4 dagen. Vaccinviremie ging bij sommige proefpersonen gepaard met voorbijgaande, lichte tot matige symptomen, zoals hoofdpijn, artralgie, myalgie en huiduitslag, die ook kunnen voorkomen bij dengue. Vaccinviremie werd zelden waargenomen na de tweede dosis.
Diagnostische tests voor dengue zijn mogelijk positief tijdens vaccinviremie en kunnen niet worden gebruikt om vaccinviremie te onderscheiden van een infectie met wildtype dengue.

Tabel met lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen in verband met Qdenga verkregen uit klinisch onderzoek en ervaring na toekenning van de handelsvergunning worden opgesomd in de tabel hieronder (**Tabel 1**).

Het veiligheidsprofiel dat hieronder staat weergegeven, is gebaseerd op gegevens die zijn verkregen uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken en ervaring na toekenning van de handelsvergunning. De gepoolde analyse van klinische onderzoeken omvatte gegevens van 14.627 onderzoeksdeelnemers in de leeftijd van 4 tot 60 jaar (13.839 kinderen en 788 volwassenen) die zijn gevaccineerd met Qdenga. Dit omvatte een reactogeniciteitsubgroep van 3.830 deelnemers (3.042 kinderen en 788 volwassenen).

De bijwerkingen worden vermeld in overeenstemming met de volgende frequentiecategorieën:
Zeer vaak: ≥1/10
Vaak: ≥1/100, <1/10
Soms: ≥1/1.000, <1/100
Zelden: ≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden: <1/10.000
Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Tabel 1: Bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken (leeftijd 4 tot 60 jaar) en ervaring na toekenning van de handelsvergunning (leeftijd 4 jaar en ouder)

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen[a]
	Vaak	Nasofaryngitis Faryngotonsillitis[b]
	Soms	Bronchitis Rinitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Trombocytopenie[c]
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactische reactie, waaronder anafylactische shock[c]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust[d]
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Prikkelbaarheid[d]
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn Somnolentie[d]
	Soms	Duizeligheid
Oogaandoeningen	Niet bekend	Oogpijn[c]
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Diarree Misselijkheid Buikpijn Braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Uitslag[e] Pruritus[f] Urticaria
	Zelden	Petechiae[c]
	Zeer zelden	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Myalgie
	Vaak	Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pijn op de injectieplaats Erytheem op de injectieplaats Malaise Asthenie Koorts
	Vaak	Zwelling op de injectieplaats Blauwe plek op de injectieplaats[f] Pruritus op de injectieplaats[f] Griepachtige ziekte
	Soms	Bloeding op de injectieplaats[f] Vermoeidheid[f] Verkleuring op de injectieplaats[f]

[a] Inclusief infectie van de bovenste luchtwegen en virusinfectie van de bovenste luchtwegen
[b] Inclusief faryngotonsillitis en tonsillitis
[c] Bijwerkingen waargenomen na toekenning van de handelsvergunning
[d] In klinische onderzoeken waargenomen bij kinderen jonger dan 6 jaar
[e] Inclusief huiduitslag, virale huiduitslag, maculopapulaire uitslag, pruritische huiduitslag
[f] Bij volwassenen gemeld in klinische onderzoeken

Pediatrische patiënten

Pediatrische gegevens van proefpersonen van 4 tot 17 jaar

Samengevoegde veiligheidsgegevens uit klinische onderzoeken zijn beschikbaar voor 13.839 kinderen (9.210 in de leeftijd van 4 tot 11 jaar en 4.629 tussen de 12 en 17 jaar). Dit omvat reactogeniciteitsgegevens verzameld bij 3.042 kinderen (1.865 in de leeftijd van 4 tot 11 jaar en 1.177 tussen de

12 en 17 jaar).

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen kwamen grotendeels overeen met die voor volwassenen. Bijwerkingen die vaker werden gemeld bij kinderen dan bij volwassenen waren koorts (11% tegenover 3%), infectie van de bovenste luchtwegen (11% tegenover 3%), nasofaryngitis (6% tegenover 0,6%), faryngotonsillitis (2% tegenover 0,3%) en griepachtige ziekte (1% tegenover 0,1%). Bijwerkingen die minder vaak werden gemeld bij kinderen dan bij volwassenen waren erytheem op de injectieplaats (2% tegenover 27%), misselijkheid (0,03% tegenover 0,8%) en artralgie (0,03% tegenover 1%).

De volgende reacties werden waargenomen bij 357 kinderen jonger dan 6 jaar die werden gevaccineerd met Qdenga:
verminderde eetlust (17%), somnolentie (13%) en prikkelbaarheid (12%).

Pediatrische gegevens van proefpersonen jonger dan 4 jaar, d.w.z. buiten de leeftijdsindicatie

Reactogeniciteit bij proefpersonen jonger dan 4 jaar werd beoordeeld bij 78 proefpersonen die ten minste één dosis Qdenga hadden ontvangen, van wie 13 proefpersonen het geïndiceerde regime van twee doses hadden ontvangen. De zeer vaak gemelde reacties waren prikkelbaarheid (25%), koorts (17%), pijn op de injectieplaats (17%) en verlies van eetlust (15%). Somnolentie (8%) en erytheem op de injectieplaats (3%) werden vaak gemeld. Zwelling op de injectieplaats werd niet waargenomen bij patiënten jonger dan 4 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er werden geen gevallen van overdosis gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BX04

Werkingsmechanisme

Qdenga bevat levende verzwakte denguevirussen. Het voornaamste werkingsmechanisme van Qdenga bestaat uit het lokaal repliceren en het oproepen van humorale en cellulaire immuunrespons tegen de vier serotypes van het denguevirus.

Klinische werkzaamheid

De klinische werkzaamheid van Qdenga is beoordeeld in onderzoek DEN-301, een fase 3-, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd hoofdonderzoek uitgevoerd in vijf landen in Latijns-Amerika (Brazilië, Colombia, Dominicaanse Republiek, Nicaragua, Panama) en 3 landen in Azië (Sri Lanka, Thailand, Filippijnen). In totaal werden 20.099 kinderen in de leeftijd van 4 tot 16 jaar gerandomiseerd (2:1 verhouding) om Qdenga of placebo te ontvangen, ongeacht een eerdere infectie met denguevirus.

De werkzaamheid werd beoordeeld met behulp van actieve surveillance tijdens de hele duur van het onderzoek. Proefpersonen met febriele ziekte (gedefinieerd als koorts ≥ 38°C op elke 2 van 3 opeenvolgende dagen) moesten verplicht een bezoek brengen aan het onderzoekscentrum voor denguebeoordeling door de onderzoeker. Proefpersonen/voogden werden ten minste wekelijks herinnerd aan deze vereiste voor maximale detectie van alle gevallen van symptomatische virologisch bevestigde dengue (virologically-confirmed dengue, VCD). Febriele episoden werden bevestigd door een gevalideerde, kwantitatieve dengue RT-PCR om specifieke dengue-serotypes op te sporen.

Klinische werkzaamheidsgegevens voor proefpersonen van 4 tot 16 jaar

De resultaten voor werkzaamheid van het vaccin (VE), volgens het primaire eindpunt (VCD-koorts die zich voordoet van 30 dagen tot 12 maanden na de tweede vaccinatie), worden getoond in **Tabel 2**. De gemiddelde leeftijd van de per protocol-onderzoekspopulatie bedroeg 9,6 jaar (standaardafwijking van 3,5 jaar), met 12,7% van de proefpersonen in de leeftijdsgroep van 4-5 jaar, 55,2% in de leeftijdsgroep van 6-11 jaar en 32,1% in de leeftijdsgroep van 12-16 jaar. Hiervan bevond 46,5% zich in Azië en 53,5% in Latijns-Amerika, was 49,5% vrouw en was 50,5% man. De

dengue-serostatus bij de baseline (vóór de eerste injectie) werd beoordeeld bij alle proefpersonen door microneutralisatietest (MNT_{50}) om beoordeling van vaccinwerkzaamheid (VE) door de baseline serostatus mogelijk te maken. Het percentage baseline seronegatieve dengue voor de algehele per-protocolpopulatie bedroeg 27,7%.

Tabel 2: Werkzaamheid van het vaccin tegen VCD-koorts veroorzaakt door alle serotypes van 30 dagen tot 12 maanden na de tweede vaccinatie in onderzoek DEN-301 (Per Protocol Set)[a]

	Qdenga N = 12.700[b]	**Placebo N = 6.316[b]**
VCD-koorts, n (%)	61 (0,5)	149 (2,4)
Vaccineffectiviteit (95% BI) (%)	80,2 (73,3; 85,3)	
p-waarde	< 0,001	

BI: betrouwbaarheidsinterval; n: aantal proefpersonen met koorts; VCD: virologisch bevestigde dengue
[a] De primaire analyse van doeltreffendheidsgegevens was gebaseerd op de per protocol set, die bestond uit alle gerandomiseerde proefpersonen die geen ernstige overtredingen van het protocol vertoonden, waaronder het niet ontvangen van beide doses van de juiste toewijzing van Qdenga dan wel placebo
[b] Aantal beoordeelde proefpersonen

VE resultaten volgens de secundaire eindpunten, het voorkomen van ziekenhuisopname vanwege VCD-koorts, het voorkomen van VCD-koorts per serostatus, per serotype en het voorkomen van ernstige VCD-koorts worden weergegeven in **Tabel 3**. Voor ernstige VCD-koorts werd gekeken naar twee soorten eindpunten: klinisch ernstige VCD-gevallen en VCD-gevallen die voldeden aan de WHO-criteria uit 1997 voor dengue-hemorragische koorts (DHF). De criteria die in onderzoek DEN-301 werden gebruikt voor de beoordeling van de ernst van VCD door een onafhankelijk "Dengue Case severity Adjudication Committee" (DCAC; onafhankelijk comité voor de beoordeling van ernst van denguegevallen) waren gebaseerd op de WHO-richtlijnen uit 2009. De DCAC beoordeelde alle gevallen van ziekenhuisopname vanwege VCD aan de hand van vooraf gedefinieerde criteria, waaronder beoordeling van bloedingsafwijkingen, plasmalekkage, leverfunctie, nierfunctie, hartfunctie, het centraal zenuwstelsel en shock. In onderzoek DEN-301 werden gevallen van VCD die aan de WHO-criteria uit 1997 voor DHF voldeden geïdentificeerd aan de hand van een geprogrammeerd algoritme, d.w.z. zonder medische beoordeling. In grote lijnen omvatten de criteria aanwezigheid van koorts gedurende 2 tot 7 dagen, neiging tot hemorragie, trombocytopenie en tekenen van plasmalekkage.

Tabel 3: Werkzaamheid van het vaccin in het voorkomen van ziekenhuisopname als gevolg van VCD-koorts, in het voorkomen van VCD-koorts per dengue-serotype, in het voorkomen van VCD-koorts per baseline dengue-serostatus, en in het voorkomen van ernstige vormen van dengue van 30 dagen tot 18 maanden na de tweede vaccinatie in onderzoek DEN-301 (Per Protocol Set)

	Qdenga N=12.700[a]	**Placebo** N=6316[a]	**VE (95% BI)**
VE bij het voorkomen van ziekenhuisopnamen wegens VCD-koorts[b], n (%)			
Ziekenhuisopnamen als gevolg van VCD-koorts[c]	13 (0,1)	66 (1,0)	90,4 (82,6; 94,7)[d]
VE bij het voorkomen van VCD-koorts per dengue-serotype, n (%)			
VCD-koorts veroorzaakt door DENV-1	38 (0,3)	62 (1,0)	69,8 (54,8; 79,9)
VCD-koorts veroorzaakt door DENV-2	8 (<0,1)	80 (1,3)	95,1 (89,9; 97,6)
VCD-koorts veroorzaakt door DENV-3	63 (0,5)	60 (0,9)	48,9 (27,2; 64,1)
VCD-koorts veroorzaakt door DENV-4	5 (<0,1)	5 (<0,1)	51,0 (-69,4; 85,8)
VE bij het voorkomen van VCD-koorts per baseline dengue-serostatus, n (%)			
VCD-koorts bij alle proefpersonen	114 (0,9)	206 (3,3)	73,3 (66,5; 78,8)
VCD-koorts bij baseline seropositieve proefpersonen	75 (0,8)	150 (3,3)	76,1 (68,5; 81,9)
VCD-koorts bij baseline seronegatieve proefpersonen	39 (1,1)	56 (3,2)	66,2 (49,1; 77,5)
VE bij het voorkomen van DHF geïnduceerd door een dengue-serotype, n (%)			
Algemeen	2 (<0,1)	7 (0,1)	85,9 (31,9; 97,1)
VE bij het voorkomen van ernstige dengue geïnduceerd door een dengue-serotype, n (%)			
Algemeen	2 (<0,1)	1 (<0,1)	2,3 (-977,5; 91,1)

VE: vaccinwerkzaamheid; BI: betrouwbaarheidsinterval; n: aantal proefpersonen; VCD: virologisch bevestigde dengue; DENV: denguevirus-serotype
[a] Aantal beoordeelde proefpersonen
[b] Belangrijk secundair eindpunt
[c] De meeste gevallen die werden waargenomen, waren het gevolg van DENV-2 (0 gevallen in de Qdenga-groep en 46 gevallen in de placebogroep)
[d] p-waarde < 0,001

Vroege start van bescherming werd gezien met een verkennend VE van 81,1% (95% BI: 64,1%; 90,0%) tegen VCD-koorts veroorzaakt door alle serotypes gecombineerd van de eerste vaccinatie tot tweede vaccinatie.

Langdurige bescherming

In onderzoek DEN-301 werden een aantal verkennende analyses uitgevoerd voor het inschatten van langdurige bescherming vanaf de eerste dosis tot 4,5 jaar na de tweede dosis (**Tabel 4**).

Tabel 4: Werkzaamheid van het vaccin bij het voorkomen van VCD-koorts en ziekenhuisopname over het algemeen, per baseline dengue-serostatus, en tegen individuele serotypen per baseline serostatus vanaf de eerste dosis tot 54 maanden na de tweede dosis in onderzoek DEN-301 (Veiligheidsset)[a]

	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% BI) bij het voorkomen van VCD-koorts[a]	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% BI) bij het voorkomen van ziekenhuisopname als gevolg van VCD-koorts[a]
Algemeen	442/13380	547/6687	61,2 (56,0; 65,8)	46/13380	142/6687	84,1 (77,8; 88,6)
Baseline seronegatief, N=5.546						
Elk serotype	147/3714	153/1832	53,5 (41,6; 62,9)	17/3714	41/1832	79,3 (63,5; 88,2)
DENV-1	89/3714	79/1832	45,4 (26,1; 59,7)	6/3714	14/1832	78,4 (43,9; 91,7)
DENV-2	14/3714	58/1832	88,1 (78,6; 93,3)	0/3714	23/1832	100 (88,5; 100)[b]
DENV-3	36/3714	16/1832	-15,5 (-108,2; 35,9)	11/3714	3/1832	-87,9 (-573,4; 47,6)
DENV-4	12/3714	3/1832	-105,6 (-628,7; 42,0)	0/3714	1/1832	NP[c]
Baseline seropositief, N=14.517						
Elk serotype	295/9663	394/4854	64,2 (58,4; 69,2)	29/9663	101/4854	85,9 (78,7; 90,7)
DENV-1	133/9663	151/4854	56,1 (44,6; 65,2)	16/9663	24/4854	66,8 (37,4; 82,3)
DENV-2	54/9663	135/4854	80,4 (73,1; 85,7)	5/9663	59/4854	95,8 (89,6; 98,3)
DENV-3	96/9663	97/4854	52,3 (36,7; 64,0)	8/9663	15/4854	74,0 (38,6; 89,0)
DENV-4	12/9663	20/4854	70,6 (39,9; 85,6)	0/9663	3/4854	NP[c]

VE: vaccinwerkzaamheid; BI: betrouwbaarheidsinterval; VCD: virologisch bevestigde dengue; n: aantal proefpersonen; N: totaal aantal geëvalueerde proefpersonen; NP: niet verstrekt
[a] Verkennende analyse, het onderzoek voorzag er niet in om een verschil aan te tonen tussen de vaccin- en de placebogroep
[b] Geschat gebruikt maken van eenzijdige 95% BI
[c] VE schatting niet verstrekt aangezien er minder dan 6 gevallen werden waargenomen, voor zowel TDV als placebo.

Bovendien bedroeg de VE bij het voorkomen van DHF veroorzaakt door elk serotype 70,0% (95% BI: 31,5%; 86,9%) en bij het voorkomen van klinisch ernstige VCD-gevallen veroorzaakt door elk serotype 70,2% (95% BI: -24,7%; 92,9%).

De VE bij het voorkomen van VCD werd aangetoond voor alle vier serotypes in de baseline dengue-seropositieve proefpersonen. In baseline seronegatieve proefpersonen werd VE aangetoond voor DENV-1 en DENV-2, maar niet gesuggereerd voor DENV-3 en kon niet worden weergegeven voor DENV-4 als gevolg van een lagere incidentie van gevallen (**Tabel 4**).

Er werd een analyse uitgevoerd voor elk afzonderlijk jaar tot vierenhalf jaar na de tweede dosis (**Tabel 5**).

Tabel 5: Werkzaamheid van het vaccin bij het voorkomen van VCD-koorts en ziekenhuisopname over het algemeen en per baseline dengue-serostatus bij jaarlijkse intervallen 30 dagen na de tweede dosis in onderzoek DEN-301 (Per Protocol Set)

		VE (95% BI) bij het voorkomen van VCD-koorts Na = 19.021	VE (95% BI) bij het voorkomen van ziekenhuisopname als gevolg van VCD-koorts Na = 19.021
Jaar 1[b]	Algemeen	80,2 (73,3; 85,3)	95,4 (88,4; 98,2)
	Per baseline dengue-serostatus Seropositief Seronegatief	 82,2 (74,5; 87,6) 74,9 (57,0; 85,4)	 94,4 (84,4; 98,0) 97,2 (79,1; 99,6)
Jaar 2[c]	Algemeen	56,2 (42,3; 66,8)	76,2 (50,8; 88,4)
	Per baseline dengue-serostatus Seropositief Seronegatief	 60,3 (44,7; 71,5) 45,3 (9,9; 66,8)	 85,2 (59,6; 94,6) 51,4 (-50,7; 84,3)
Jaar 3[d]	Algemeen	45,0 (32,9; 55,0)	70,8 (49,6; 83,0)
	Per baseline dengue-serostatus Seropositief Seronegatief	 48,7 (34,8; 59,6) 35,5 (7,4; 55,1)	 78,4 (57,1; 89,1) 45,0 (-42,6; 78,8)
Jaar 4[e]	Algemeen	62,8 (41,4; 76,4)	96,4 (72,2; 99,5)
	Per baseline dengue-serostatus Seropositief Seronegatief	 64,1 (37,4; 79,4) 60,2 (11,1; 82,1)	 94,0 (52,2; 99,3) NP[f]

VE: vaccinwerkzaamheid; BI: betrouwbaarheidsinterval; VCD: virologisch bevestigde dengue; NP: niet verstrekt, N: totaal aantal proefpersonen in de per-analyseset, [a] aantal geëvalueerde proefpersonen is in ieder jaar anders.
[b] Jaar 1 heeft betrekking op 11 maanden vanaf 30 dagen na de tweede dosis.
[c] Jaar 2 heeft betrekking op 13 tot 24 maanden na de tweede dosis.
[d] Jaar 3 heeft betrekking op 25 tot 36 maanden na de tweede dosis.
[e] Jaar 4 heeft betrekking op 37 tot 48 maanden na de tweede dosis.
[f] VE schatting niet verstrekt aangezien er minder dan 6 gevallen werden waargenomen, voor zowel TDV als placebo.

Klinische werkzaamheid voor proefpersonen vanaf 17 jaar

Er is geen onderzoek gedaan naar klinisch werkzaamheid bij patiënten vanaf 17 jaar. De werkzaamheid van Qdenga bij proefpersonen vanaf 17 jaar is afgeleid uit de klinische werkzaamheid bij proefpersonen van 4 tot 16 jaar door overbrugging van immunogeniciteitsgegevens (zie hieronder).

Immunogeniciteit

Bij afwezigheid van beschermingscorrelaten voor dengue is er nog geen volledig inzicht in de klinische relevantie van immunogeniciteitsgegevens.

Immunogeniciteitsgegevens voor proefpersonen van 4 tot 16 jaar in endemische gebieden

De geometrisch gemiddelde titers (GMT's) per baseline dengue-serostatus bij proefpersonen van 4 tot 16 jaar in onderzoek DEN-301 worden weergegeven in **Tabel 6**.

Tabel 6: Immunogeniciteit van baseline dengue-serostatus in onderzoek DEN-301 (Per Protocol Set voor immunogeniciteit)[a]

	Baseline seropositief		Baseline seronegatief	
	Vóór vaccinatie N=1816*	1 maand na dosis 2 N=1621	Vóór vaccinatie N=702	1 maand na dosis 2 N=641
DENV-1 GMT 95% BI	411,3 (366,0; 462,2)	2115,2 (1957,0; 2286,3)	5,0 NE**	184,2 (168,6; 201,3)
DENV-2 GMT 95% BI	753,1 (681,0; 832,8)	4897,4 (4645,8; 5162,5)	5,0 NE**	1729,9 (1613,7; 1854,6)
DENV-3 GMT 95% BI	357,7 (321,3; 398,3)	1761,0 (1645,9; 1884,1)	5,0 NE**	228,0 (211,6; 245,7)
DENV-4 GMT 95% BI	218,4 (198,1; 240,8)	1129,4 (1066,3; 1196,2)	5,0 NE**	143,9 (133,6; 155,1)

N: aantal beoordeelde proefpersonen; DENV: denguevirus; GMT: geometrisch gemiddelde titer; BI: betrouwbaarheidsinterval; NE: niet geschat
[a] De immunogeniciteitssubgroep was een willekeurig geselecteerde subgroep van proefpersonen en de per protocol set voor immunogeniciteit was de verzameling proefpersonen uit die subgroep die ook tot de per protocol set behoren
* Voor DENV-2 en DENV-3: N=1815
** Alle proefpersonen hadden GMT-waarden onder LLOD (10), dus werden deze gemeld als 5 zonder BI-waarden

Immunogeniciteitsgegevens voor proefpersonen van 18 tot 60 jaar in niet-endemische gebieden

De immunogeniciteit van Qdenga bij volwassenen van 18 en 60 jaar is beoordeeld in DEN-304, een fase 3-, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek in een niet-endemisch land (VS). De GMT's na dosis 2 worden weergegeven in **Tabel 7**.

Tabel 7: GMT's van dengue-neutraliserende antilichamen in onderzoek DEN-304 (Per Protocol Set)

	Baseline seropositief*		Baseline seronegatief*	
	Vóór vaccinatie N=68	1 maand na dosis 2 N=67	Vóór vaccinatie N=379	1 maand na dosis 2 N=367
DENV-1 GMT 95% BI	13,9 (9,5; 20,4)	365,1 (233,0; 572,1)	5,0 NE**	268,1 (226,3; 317,8)
DENV-2 GMT 95% BI	31,8 (22,5; 44,8)	3098,0 (2233,4; 4297,2)	5,0 NE**	2956,9 (2635,9; 3316,9)
DENV-3 GMT 95% BI	7,4 (5,7; 9,6)	185,7 (129,0; 267,1)	5,0 NE**	128,9 (112,4; 147,8)
DENV-4 GMT 95% BI	7,4 (5,5; 9,9)	229,6 (150,0; 351,3)	5,0 NE**	137,4 (121,9; 155,0)

N: aantal beoordeelde proefpersonen; DENV: denguevirus; GMT: geometrisch gemiddelde titer; BI: betrouwbaarheidsinterval; NE: niet geschat
* Gepoolde gegevens van dengue tetravalent vaccin batch 1, 2 en 3
** Alle proefpersonen hadden GMT-waarden onder LLOD (10), dus werden deze gemeld als 5 zonder BI-waarden

Het overbruggen van de werkzaamheid is gebaseerd op immunogeniciteitsgegevens en resultaten van een niet-inferioriteitanalyse, het vergelijken van GMT's na vaccinatie in de baseline dengue-seronegatieve populaties van DEN-301 en DEN-304 **(Tabel 8)**. Bescherming tegen dengueziekte

wordt verwacht bij volwassenen, hoewel de daadwerkelijke grootte van de werkzaamheid ten opzichte van wat werd waargenomen bij kinderen en adolescenten niet bekend is.

Tabel 8: GMT verhoudingen tussen baseline dengue-seronegatieve proefpersonen in onderzoeken DEN-301 (4-16 jaar) en DEN-304 (18-60 jaar) (Per Protocol Set voor immunogeniciteit)

GMT ratio* (95% BI)	**DENV-1**	**DENV-2**	**DENV-3**	**DENV-4**
1 mnd na 2e dosis	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 mnd na 2e dosis	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: denguevirus; GMT: geometrisch gemiddelde titer; BI: betrouwbaarheidsinterval; mnd: maand(en)
*Non-inferioriteit: bovengrens van de 95% BI minder dan 2,0.

Het behoud van antistoffen op lange termijn

Het langdurig behoud van neutraliserende antilichamen werd aangetoond in onderzoek DEN-301, met titers ruim hoger dan de prevaccinatie-niveaus voor alle vier serotypes, tot 51 maanden na de eerste dosis.

Gelijktijdige toediening met HPV-vaccin

In onderzoek DEN-308 met ongeveer 300 proefpersonen in de leeftijd van 9 tot en met 14 jaar oud die Qdenga gelijktijdig kregen toegediend met een 9-valent HPV-vaccin, was er geen effect op de immuunrespons op het HPV-vaccin. Het onderzoek testte alleen gelijktijdige toediening van de eerste doses Qdenga en het 9-valent HPV-vaccin. Non-inferioriteit van de Qdenga-immuunrespons, wanneer Qdenga en het 9-valent HPV-vaccin gelijktijdig werden toegediend, is niet direct beoordeeld in het onderzoek. In de dengue-seronegatieve onderzoekspopulatie lagen de dengue-antilichaamresponsen na gelijktijdige toediening in hetzelfde bereik als waargenomen bij het fase 3-onderzoek (DEN-301), waaruit de werkzaamheid ten opzichte van VCD en VCD in het ziekenhuis bleek.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor Qdenga zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij enkele dosering, lokale tolerantie, herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bij een distributie- en verspreidingsonderzoek werd geen virale shedding van Qdenga-RNA waargenomen in de ontlasting en urine, en er is daarom een laag risico voor disseminatie naar de omgeving of transmissie door gevaccineerde personen. Een neurovirulentieonderzoek toonde geen neurotoxiciteit aan van Qdenga.
Hoewel geen relevant risico is geïdentificeerd, is de relevantie van de onderzoeken naar reproductietoxiciteit beperkt, aangezien konijnen niet permissief zijn voor infectie met het denguevirus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:
α,α-Trehalosedihydraat
Poloxameer 407
Humaan serumalbumine
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Dinatriumwaterstoffosfaat
Kaliumchloride
Natriumchloride

Oplosmiddel:
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere vaccins of geneesmiddelen gemengd worden, behalve met het bijgeleverde oplosmiddel.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel:
Qdenga moet onmiddellijk worden gebruikt.
Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet Qdenga worden gebruikt binnen 2 uur.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 2 uur bij kamertemperatuur (tot 32,5 °C) vanaf het moment van reconstitutie van de injectieflacon met vaccin. Na deze periode moet het vaccin worden weggegooid. Zet dit niet terug in de koelkast.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient Qdenga onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Qdenga poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:

- Poeder (1 dosis) in glazen injectieflacon (Type I-glas) met een stopper (butylrubber) en aluminium sluiting met groene plastic flip-offdop + 0,5 ml oplosmiddel (1 dosis) in glazen injectieflacon (Type I-glas) met een stopper (bromobutylrubber) en aluminium sluiting met paarse plastic flip-offdop

  Verpakkingsgrootte van 1 of 10.

Qdenga poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit:

- Poeder (1 dosis) in injectieflacon (Type I-glas) met een stopper (butylrubber) en aluminium sluiting met groene plastic flip-offdop + 0,5 ml oplosmiddel (1 dosis) in voorgevulde spuit (Type I-glas) met een plunjerstop (bromobutyl) en een afsluitdop (polypropyleen), met 2 aparte naalden

  Verpakkingsgrootte van 1 of 5.

- Poeder (1 dosis) in injectieflacon (Type I-glas) met een stopper (butylrubber) en aluminium sluiting met groene plastic flip-offdop + 0,5 ml oplosmiddel (1 dosis) in voorgevulde spuit (Type I-glas) met een plunjerstop (bromobutyl) en een afsluitdop (polypropyleen), zonder naalden

Verpakkingsgrootte van 1 of 5.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

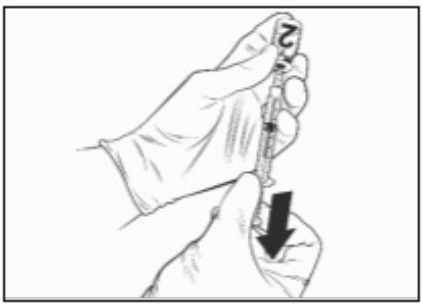
Instructies voor reconstitutie van het vaccin met het oplosmiddel in de injectieflacon

Qdenga is een 2-componentenvaccin dat bestaat uit een injectieflacon met gelyofiliseerd vaccin en een injectieflacon met oplosmiddel. Het gelyofiliseerde vaccin moet voorafgaand aan toediening worden gereconstitueerd met oplosmiddel.

Gebruik uitsluitend steriele spuiten voor de reconstitutie en injectie van Qdenga. Qdenga mag niet met andere vaccins in dezelfde spuit worden gemengd.

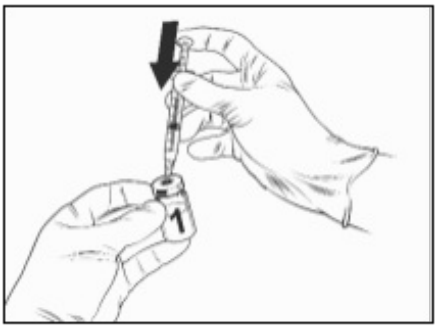
Gebruik voor de reconstitutie van Qdenga alleen het oplosmiddel (0,22% natriumchlorideoplossing) dat bij het vaccin wordt geleverd, aangezien het geen conserveringsmiddelen of andere antivirale stoffen bevat. Contact met conserveringsmiddelen, antiseptica, reinigingsmiddelen en andere antivirale stoffen moet worden vermeden, omdat ze het vaccin kunnen deactiveren.

Haal de injectieflacons met vaccin en oplosmiddel uit de koelkast.



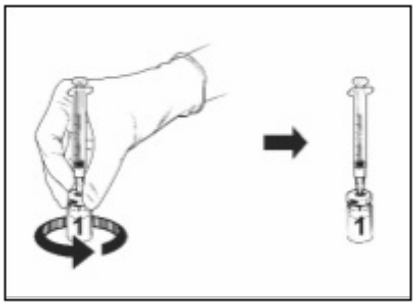
- Verwijder de doppen van beide injectieflacons en maak het oppervlak van de stoppen boven op de injectieflacons schoon met een alcoholdoekje.
- Bevestig een steriele naald op een steriele 1 ml spuit en steek de naald in de injectieflacon met oplosmiddel. De aanbevolen naald is 23G.
- Duw de zuiger langzaam helemaal in.
- Draai de injectieflacon ondersteboven, trek de volledige inhoud van de injectieflacon op en blijf de zuiger tot 0,75 ml uittrekken. Er moet een luchtbel in de spuit te zien zijn.
- Keer de spuit om, om de luchtbel terug te brengen naar de zuiger.

Injectieflacon met oplosmiddel



- Steek de naald van de injectiespuit in de injectieflacon met gelyofiliseerd vaccin.
- Richt de stroom van het oplosmiddel naar de zijkant van de injectieflacon terwijl u de zuiger langzaam indrukt om de kans op de vorming van luchtbellen te verkleinen.

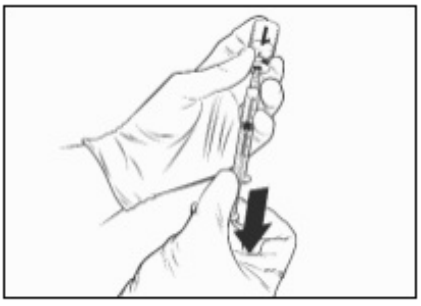
Injectieflacon met gelyofiliseerd vaccin



- Laat uw vinger los van de zuiger en houd het geheel op een plat oppervlak en draai de injectieflacon voorzichtig in beide richtingen, met de naald en spuit eraan bevestigd.
- NIET SCHUDDEN. Er kunnen zich schuim en belletjes in het gereconstitueerde geneesmiddel vormen.
- Laat de injectieflacon en de spuit een tijdje staan totdat de oplossing helder wordt. Dit duurt ongeveer 30-60 seconden.

Gereconstitueerd vaccin

Na reconstitutie moet de resulterende oplossing helder, kleurloos tot lichtgeel zijn en in principe vrij van vreemde deeltjes. Gooi het vaccin als er deeltjes aanwezig zijn en/of als het verkleurd is.



- Zuig het volledige volume van de gereconstitueerde Qdenga-oplossing met dezelfde spuit op totdat er een luchtbel in de spuit verschijnt.
- Verwijder de spuit met de naald uit de injectieflacon.
- Terwijl u de spuit met de naald naar boven houdt, tikt u op de zijkant van de spuit om de luchtbellen naar boven te brengen, gooi de bevestigde naald weg en vervang deze door een nieuwe steriele naald, verdrijf de luchtbel totdat er zich een kleine druppel vloeistof aan de top van de naald vormt. De aanbevolen naald is 25G 16 mm.
- Qdenga is klaar om te worden toegediend via subcutane injectie.

Gereconstitueerd vaccin

Qdenga moet onmiddellijk na reconstitutie worden toegediend. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 2 uur bij kamertemperatuur (maximaal 32,5 °C) vanaf het moment van reconstitutie van de injectieflacon met vaccin. Na deze periode moet het vaccin

worden weggegooid. Zet dit niet terug in de koelkast. Vanuit microbiologisch oogpunt dient Qdenga onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

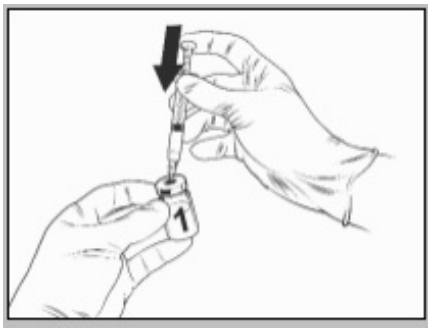
Instructies voor reconstitutie van het vaccin met het oplosmiddel in de voorgevulde spuit

Qdenga is een 2-componentenvaccin dat bestaat uit een injectieflacon met gelyofiliseerd vaccin en een oplosmiddel in de voorgevulde spuit. Het gelyofiliseerde vaccin moet voorafgaand aan toediening worden gereconstitueerd met oplosmiddel.

Qdenga mag niet met andere geneesmiddelen of vaccins in dezelfde spuit worden gemengd.

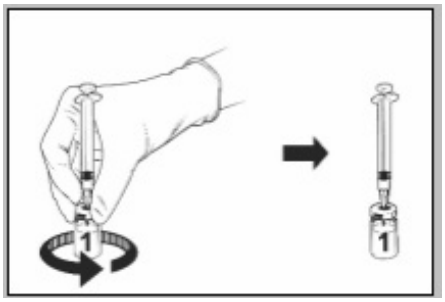
Gebruik voor de reconstitutie van Qdenga alleen het oplosmiddel (0,22% natriumchlorideoplossing) in de voorgevulde spuit die bij het vaccin wordt geleverd, aangezien het geen conserveringsmiddelen of andere antivirale stoffen bevat. Contact met conserveringsmiddelen, antiseptica, reinigingsmiddelen en andere antivirale stoffen moet worden vermeden, omdat ze het vaccin kunnen deactiveren.

Haal de injectieflacon met vaccin en de voorgevulde spuit met oplosmiddel uit de koelkast.



Injectieflacon met gelyofiliseerd vaccin

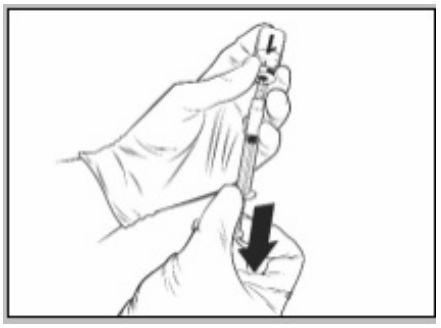
- Verwijder de dop van de injectieflacon met vaccin en maak het oppervlak van de stop boven op de injectieflacon schoon met een alcoholdoekje.
- Bevestig een steriele naald op de voorgevulde spuit en steek de naald in de injectieflacon met vaccin. De aanbevolen naald is 23G.
- Richt de stroom van het oplosmiddel naar de zijkant van de injectieflacon terwijl u de zuiger langzaam indrukt om de kans op de vorming van luchtbellen te verkleinen.



Gereconstitueerd vaccin

- Laat uw vinger los van de zuiger en houd het geheel op een plat oppervlak en draai de injectieflacon voorzichtig in beide richtingen, met de naald en spuit eraan bevestigd.
- NIET SCHUDDEN. Er kunnen zich schuim en belletjes in het gereconstitueerde geneesmiddel vormen.
- Laat de injectieflacon en de spuit een tijdje staan totdat de oplossing helder wordt. Dit duurt ongeveer 30-60 seconden.

Na reconstitutie moet de resulterende oplossing helder, kleurloos tot lichtgeel zijn en in principe vrij van vreemde deeltjes. Gooi het vaccin als er deeltjes aanwezig zijn en/of als het verkleurd is.



Gereconstitueerd vaccin

- Zuig het volledige volume van de gereconstitueerde Qdenga-oplossing met dezelfde spuit op totdat er een luchtbel in de spuit verschijnt.
- Verwijder de spuit met de naald uit de injectieflacon. Terwijl u de spuit met de naald naar boven houdt, tikt u op de zijkant van de spuit om de luchtbellen naar boven te brengen, gooi de bevestigde naald weg en vervang deze door een nieuwe steriele naald, verdrijf de luchtbel totdat er zich een kleine druppel vloeistof aan de top van de naald vormt. De aanbevolen naald is 25G 16 mm.
- Qdenga is klaar om te worden toegediend via subcutane injectie.

Qdenga moet onmiddellijk na reconstitutie worden toegediend. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 2 uur bij kamertemperatuur (maximaal 32,5 °C) vanaf het moment van reconstitutie van de injectieflacon met vaccin. Na deze periode moet het vaccin worden weggegooid. Zet dit niet terug in de koelkast. Vanuit microbiologisch oogpunt dient Qdenga onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.