

Qdenga



Takeda Pharma

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

(Tillhandahålls ej) (Före beredning är vaccinet ett vitt till benvitt, frystorkat pulver (en kompakt kaka). Vätskan är en klar och färglös lösning.)

Vacciner, virala vacciner

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Denguevirus, serotyp TDV-1, levande försvagat, rekombinant

Denguevirus, serotyp TDV-2, levande försvagat, rekombinant

Denguevirus, serotyp TDV-3 levande försvagat, rekombinant

Denguevirus, serotyp TDV-4, levande försvagat, rekombinant

ATC-kod:

J07BX04

Läkemedel från Takeda Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Qdenga pulver och vätska till injektionsvätska, lösning ; pulver och vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 12/2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Qdenga är avsett för att förebygga denguefeber hos personer från 4 års ålder.

Qdenga ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll eller överkänslighet mot en tidigare dos av Qdenga.
- Medfödd eller förvärvad immunbrist, inklusive immunhämmande behandlingar såsom kemoterapi eller höga doser av systemiska kortikosteroider (t.ex. 20 mg/dag eller 2 mg/kg kroppsvikt/dag av prednison under 2 veckors tid eller längre) inom 4 veckor före vaccinationen, liksom för andra levande försvagade vacciner.
- Symtomatisk HIV-infektion eller asymtomatisk HIV-infektion förknippad med tecken på nedsatt immunfunktion.
- Graviditet (se avsnitt Graviditet).
- Amning (se avsnitt Graviditet).

Dosering

Dosering

Personer från 4 års ålder

Vaccinationsschemat för Qdenga består av 2 injektioner med en dos på 0,5 ml för administrering vid 0 och 3 månader.

Behovet av en boosterdos har inte fastställts.

Annan pediatrik population (barn <4 år)

Säkerhet och effekt för Qdenga för barn under 4 års ålder har ännu inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt Biverkningar men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Äldre

Dosen behöver inte justeras för individer ≥ 60 år. Se avsnitt Varningar och försiktighet.

Administreringssätt

Efter fullständig beredning av det frystorkade vaccinet med lösningen ska Qdenga administreras genom subkutan injektion, helst i överarmen i området kring deltoïdmuskeln.

Qdenga får inte injiceras intravaskulärt, intradermalt eller intramuskulärt.

Vaccinet ska inte blandas med andra vacciner eller parenterala läkemedel i samma spruta.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Anafylaxi

Liksom för alla injicerbara vacciner måste lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Genomgång av anamnes

Vaccination ska föregås av en genomgång av personens anamnes (särskilt med avseende på tidigare vaccinationer och eventuella överkänslighetsreaktioner som uppkommit efter vaccination).

Samtidig sjukdom

Administrering av Qdenga ska senareläggas hos personer som lider av akut svår febersjukdom.

Förekomsten av en smärre infektion, t.ex. förkylning, bör inte leda till att vaccinationen skjuts upp.

Begränsningar av vaccinets effektivitet

Det är möjligt att Qdenga inte framkallar ett skyddande immunsvaret mot alla serotyper av denguevirus hos alla som vaccineras, och immunsvaret kan minska över tid (se avsnitt Farmakodynamik). Det är för närvarande okänt om en brist på skydd skulle kunna leda till en ökad svårighetsgrad av dengue. Det rekommenderas att man fortsätter med personliga skyddsåtgärder mot myggbett även efter vaccination. Personer som utvecklar symptom eller varningstecken på dengue ska uppsöka sjukvård.

Det finns inga data om användning av Qdenga från försökspersoner över 60 år, och data från patienter med kroniska medicinska tillstånd är begränsade.

Ångestrelaterade reaktioner

Ångestrelaterade reaktioner, inklusive vasovagala reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterade reaktioner kan förekomma i samband med vaccination som en psykologisk reaktion på en injektion med nål. Det är viktigt att försiktighetsåtgärder vidtas för att undvika skada vid eventuell svimning.

Fertila kvinnor

Liksom för andra levande försvagade vacciner ska fertila kvinnor undvika graviditet i minst en månad efter vaccination (se avsnitt Graviditet och Kontraindikationer).

Övrigt

Qdenga får inte administreras genom intravaskulär, intradermal eller intramuskulär injektion.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, d.v.s. är näst intill "kaliumfritt".

Interaktioner

Personer som behandlas med immunglobuliner eller blodprodukter som innehåller immunglobuliner, såsom blod eller plasma, rekommenderas att vänta minst 6 veckor och helst 3 månader efter att behandlingen avslutats innan Qdenga administreras, för att undvika neutralisering av vaccinets försvagade virus.

Qdenga ska inte administreras till personer som får immunhämmande behandlingar, såsom kemoterapi eller höga doser av systemiska kortikosteroider, inom 4 veckor före vaccination (se avsnitt Kontraindikationer).

Samtidig användning med andra vacciner

Om Qdenga ska ges samtidigt som ett annat injicerbart vaccin, ska vaccinerna alltid ges på olika injektionsställen.

Qdenga kan administreras samtidigt som vaccin mot hepatit A. Samtidig administrering har studerats hos vuxna.

Qdenga kan administreras samtidigt som vaccin mot gula febern. I en klinisk studie med cirka 300 vuxna försökspersoner som fick Qdenga samtidigt som vaccin mot gula febern, stam 17D, sågs ingen effekt på seroprotektionsfrekvensen för gula febern. Vid samtidig administrering av Qdenga och vaccin mot gula febern, stam 17D, sågs ett minskat antikroppssvar mot dengue. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd.

Graviditet

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska undvika graviditet under minst en månad efter vaccinationen. Kvinnor som planerar att bli gravida ska rådask att vänta med vaccination (se avsnitt Varningar och försiktighet och Kontraindikationer).

Graviditet

Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Det finns begränsad mängd data från användningen av Qdenga hos gravida kvinnor. Dessa data är otillräckliga för att dra slutsatser om frånvaren av eventuella effekter av Qdenga på graviditet, fosterutveckling, förlossning och postnatal utveckling.

Qdenga är ett levande försvagat vaccin och är därför kontraindicerat under graviditet (se avsnitt Kontraindikationer).

Amning

Det är okänt om Qdenga utsöndras i bröstmjöl. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Qdenga är kontraindicerat under amning (se avsnitt Kontraindikationer).

Fertilitet

Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Inga specifika studier avseende reproduktionstoxikologiska effekter hos människa har utförts.

Trafik

Qdenga har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna, hos försökspersoner från 4 till 60 år, smärta vid injektionsstället (50 %), huvudvärk (35 %), myalgi (31 %), erytem vid injektionsstället (27 %), sjukdomskänsla (24 %), asteni (20 %) och feber (11 %).

Dessa biverkningar förekom vanligtvis inom 2 dagar efter injektionen, var lindriga till måttliga i svårighetsgrad, hade kort varaktighet (1 till 3 dagar) och var mindre frekventa efter den andra injektionen med Qdenga än efter den första injektionen.

Vaccinpiremi

I den kliniska studien DEN-205 observerades övergående vaccinpiremi efter vaccination med Qdenga hos 49 % av studiedeltagarna som inte tidigare hade infekterats med dengue och hos 16 % av studiedeltagarna som tidigare hade infekterats med dengue. Vaccinpiremi startade vanligtvis under den andra veckan efter den första injektionen och varade i genomsnitt i 4 dagar. Vaccinpiremi förknippades med övergående, lindriga till måttliga symtom, såsom huvudvärk, artralgi, myalgi och hudutslag hos vissa försökspersoner. Vaccinpiremi påvisades sällan efter den andra dosen.

Biverkningstabell

Biverkningar som förknippas med Qdenga och som rapporterats vid kliniska studier anges i tabellen nedan (**tabell 1**).

Säkerhetsprofilen som presenteras nedan är baserad på en sammanslagen analys omfattande 14 627 studiedeltagare i åldrarna 4 till 60 år (13 839 barn och 788 vuxna) som vaccinerats med Qdenga. Denna inkluderade reaktogenicitet hos en undergrupp med 3 830 deltagare (3 042 barn och 788 vuxna).

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande:

- Mycket vanliga: ≥1/10
- Vanliga: ≥1/100, <1/10
- Mindre vanliga: ≥1/1 000, <1/100
- Sällsynta: ≥1/10 000, <1/1 000
- Mycket sällsynta: <1/10 000

Tabell 1: Biverkningar från kliniska studier (ålder 4 till 60 år)

Organsystem enligt MedDRA	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion ^a
	Vanliga	Nasofaryngit Faryngotonsillit ^b
	Mindre vanliga	Bronkit Rinit
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit ^c
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Irritabilitet ^c
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk Somnolens ^c

Organsystem enligt MedDRA	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Yrsel
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Diarré Illamående Buksmärta Kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag ^d Klåda ^e Urtikaria
	Mycket sällsynta	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi
	Vanliga	Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Smärta vid injektionsstället Hudrodnad vid injektionsstället Sjukdomskänsla Asteni Fever
	Vanliga	Svullnad vid injektionsstället Blåmärken vid injektionsstället ^e Klåda vid injektionsstället ^e Influensaliknande sjukdom
	Mindre vanliga	Blödning vid injektionsstället ^e Trötthet ^e Missfärgning vid injektionsstället ^e

^a Inkluderar övre luftvägsinfektion och virusinfektion i övre luftvägarna

^b Inkluderar faryngotonsillit och tonsillit

^c Observerade i kliniska studier hos barn under 6 år

^d Inkluderar utslag, virusutslag, makulopapulösa utslag, kliande utslag

^e Rapporterat hos vuxna i kliniska studier

Pediatrisk population

Data från barn i åldrarna 4 till 17 år

Sammanlagda säkerhetsdata från kliniska studier omfattar 13 839 barn (9 210 i åldern 4-11 år och 4 629 i åldern 12-17 år). Dessa inkluderar reaktogenicitetsdata som samlats in från 3 042 barn (1 865 i åldern 4-11 år och 1 177 i åldern 12-17 år).

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad var i stort sett desamma hos barn som för vuxna. Biverkningar som rapporterades oftare hos barn än hos vuxna var feber (11 % mot 3 %), övre luftvägsinfektion (11 % mot 3 %), nasofaryngit (6 % mot 0,6 %), faryngotonsillit (2 % mot 0,3 %) och influensaliknande sjukdom (1 % mot 0,1 %). Biverkningar som var mindre vanliga hos barn än hos vuxna var hudrodnad vid injektionsstället (2 % mot 27 %), illamående (0,03 % mot 0,8 %) och artralgi (0,03 % mot 1 %).

Följande reaktioner rapporterades hos 357 barn under 6 år som vaccinerats med Qdenga:

minskad aptit (17 %), somnolens (13 %) och irritabilitet (12 %).

Data från barn under 4 år, d.v.s. utanför indikationen

Reaktogeniciteten utvärderades hos 78 försökspersoner som var under 4 år och som fick minst en dos av Qdenga, varav 13 försökspersoner fick den indicerade 2-dosregimen. Mycket vanliga biverkningar var irritabilitet (25 %), feber (17 %), smärta vid injektionsstället (17 %) och minskad aptit (15 %). Vanliga biverkningar var somnolens (8 %) och hudrodnad vid injektionsstället (3 %). Svullnad vid injektionsstället observerades inte hos försökspersoner under 4 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Qdenga innehåller levande försvagade denguevirus. Qdengas primära verkningsmekanism är att replikeras lokalt och framkalla humoral och cellulär immunsvaret mot de fyra serotyperna av denguevirus.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten av Qdenga undersöktes i studie DEN-301, en pivotal, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad fas 3-studie som genomfördes i 5 länder i Latinamerika (Brasilien, Colombia, Dominikanska republiken, Nicaragua, Panama) och 3 länder i Asien (Sri Lanka, Thailand, Filippinerna). Totalt 20 099 barn från 4-16 år randomiserades (2:1-förhållande) till att få Qdenga eller placebo, oavsett tidigare dengueinfektion.

Effekten bedömdes med hjälp av aktiv övervakning under hela studietiden. För försökspersoner med febril sjukdom (definierad som feber ≥ 38 °C under 2 av 3 dagar i rad) var det obligatoriskt att besöka studiecentret för utvärdering av denguefeber. Försökspersoner/vårdnadshavare påminnes om detta krav minst en gång i veckan så att ett så stort antal fall som möjligt av symtomatiska virologiskt bekräftade denguefall (VCD) kunde upptäckas. Febrila episoder fastställdes med en validerad, kvantitativ denguefeber RT-PCR (omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion) för att detektera specifika dengueserotyper.

Klinisk effekt hos försökspersoner från 4 till 16 år

Vaccineffekten (VE) enligt det primära effektmåttet (virologiskt bekräftat denguefall som uppkommer från 30 dagar till 12 månader efter den andra vaccinationen) anges i **tabell 2**. Medelåldern för per protokoll-populationen var 9,6 år (standardavvikelse 3,5 år) där 12,7 % var 4-5 år, 55,2 % var 6-11 år och

32,1 % var 12-16 år. Av dessa var 46,5 % i Asien och 53,5 % i Latinamerika; 49,5 % var flickor och 50,5 % var pojkar. Dengue-serostatus vid studiestart (före den första injektionen) mättes med mikroneutraliseringstest (MNT₅₀) hos alla försökspersoner för att möjliggöra en utvärdering av vaccineffekten (VE) utifrån utgångsvärdet. Andelen seronegativa för denguefeber vid studiestart för den totala per protokoll-populationen var 27,7 %.

Tabell 2: Vaccineffekt för att förhindra VCD feber orsakad av någon av serotyperna, från 30 dagar till 12 månader efter den andra vaccinationen i studie DEN-301 (per protokoll-population)^a

	Qdenga N = 12 700 ^b	Placebo N = 6 316 ^b
VCD feber, n (%)	61 (0,5)	149 (2,4)
Vaccineffekt (95 % KI) (%)	80,2 (73,3; 85,3)	
p-värde	< 0,001	

KI: konfidensintervall; n: antal försökspersoner med feber; VCD: virologiskt bekräftade denguefall

^a Den primära analysen av effektdata baserades på per protokoll-populationen, som bestod av alla randomiserade försökspersoner utan några större protokollöverträdelser, t.ex. att inte ha fått båda doserna av den korrekta tilldelningen av Qdenga eller placebo.

^b Antal utvärderade försökspersoner

Vaccineffekt (VE) enligt de sekundära effektmåten, att förhindra sjukhusinläggning på grund av VCD feber, att förhindra VCD feber utifrån serostatus och serotyp, samt att förhindra svår VCD feber anges i **tabell 3**. För svåra virologiskt bekräftade denguefall bedömdes två typer av effektmått: kliniskt svåra fall av virologiskt bekräftad dengue och virologiskt bekräftade denguefall som uppfyllde WHO:s kriterier från år 1997 för hemorragisk denguefeber (Dengue Hemorrhagic Fever, DHF). De kriterier som användes i studie DEN-301 för bedömning av allvarlighetsgraden av VCD utfördes av en oberoende kommitté (Dengue Case severity Adjudication Committee, DCAC) baserade på WHO:s riktlinjer från år 2009. DCAC bedömde alla fall av sjukhusinläggning på grund av VCD med hjälp av på förhand definierade kriterier, vilka inkluderade en bedömning av blödningsavvikelse, plasmaläckage, leverfunktion, njurfunktion, hjärtfunktion, centrala nervsystemet och chock. I studie DEN-301 identifierades VCD-fall som uppfyllde WHO:s kriterier för DHF från år 1997 med hjälp av en programmerad algoritm, d.v.s. utan tillämpning av medicinsk bedömning. I allmänhet omfattade kriterierna förekomst av feber som varade i 2-7 dagar, blödningstendenser, trombocytopeni och tecken på plasmaläckage.

Tabell 3: Vaccineffekt för att förhindra sjukhusinläggning på grund av VCD feber, VCD feber utifrån dengueserotyp, VCD feber utifrån dengueserostatus vid studiestart och svåra former av denguefeber, från 30 dagar till 18 månader efter andra vaccinationen i studie DEN-301 (per protokoll-population)

	Qdenga N = 12 700 ^a	Placebo N = 6 316 ^a	VE (95 % KI)
VE för att förhindra sjukhusinläggningar på grund av VCD feber^b, n (%)			
Sjukhusinläggningar på grund av VCD feber ^c	13 (0,1)	66 (1,0)	90,4 (82,6; 94,7) ^d
VE för att förhindra VCD feber utifrån dengueserotyp, n (%)			
VCD feber orsakad av DENV-1	38 (0,3)	62 (1,0)	69,8 (54,8; 79,9)
VCD feber orsakad av DENV-2	8 (< 0,1)	80 (1,3)	95,1 (89,9; 97,6)

VCD feber orsakad av DENV-3	63 (0,5)	60 (0,9)	48,9 (27,2; 64,1)
VCD feber orsakad av DENV-4	5 (< 0,1)	5 (< 0,1)	51,0 (-69,4; 85,8)
VE för att förhindra VCD feber i utifrån dengueserostatus , n (%)			
VCD feber hos alla försökspersoner	114 (0,9)	206 (3,3)	73,3 (66,5; 78,8)
Försökspersoner seropositiva för VCD feber vid studiestart	75 (0,8)	150 (3,3)	76,1 (68,5; 81,9)
Försökspersoner seronegativa för VCD feber vid studiestart	39 (1,1)	56 (3,2)	66,2 (49,1; 77,5)
VE för att förhindra DHF inducerad av någon av dengueserotyperna, n (%)			
Totalt	2 (< 0,1)	7 (0,1)	85,9 (31,9; 97,1)
VE för att förhindra svår denguefeber inducerad av någon av dengueserotyperna, n (%)			
Totalt	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)	2,3 (-977,5; 91,1)

VE: vaccineffekt; KI: konfidensintervall; n: antal försökspersoner; VCD: virologiskt bekräftad dengue; DENV: denguevirusserotyp

^a Antal utvärderade försökspersoner

^b Huvudsakligt sekundärt effektmått

^c Merparten av de observerade fallen var på grund av DENV-2 (0 fall i Qdenga-gruppen och 46 fall i placebogruppen).

^d p-värde < 0,001

Explorativ analys av VE visade tidig effekt på 81,1 % (95 % KI: 64,1 %, 90,0 %) mot VCD feber orsakad av en kombination av alla serotyper från den första vaccinationen till den andra vaccinationen.

Långvarigt skydd

Ett antal explorativa analyser utfördes i studie DEN-301 för att uppskatta långtidsskyddet från första dosen upp till 4,5 år efter den andra dosen (Tabell 4).

Tabell 4: Sammantagen vaccineffekt för att förhindra VCD feber och sjukhusinläggning, utifrån dengue-serostatus vid baslinjen, samt vaccineffekt mot individuella serotyper utifrån serostatus vid baslinjen, från första dosen till 54 månader efter andra dosen i studien DEN-301 (säkerhetspopulation)

	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% KI) för att förhindra VCD feber*	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% KI) för att förhindra sjukhusinläggning pga VCD feber*
Totalt	442/13380	547/6687	61,2 (56,0; 65,8)	46/13380	142/6687	84,1 (77,8; 88,6)
Baslinje seronegativ, N=5 546						
Alla serotyper	147/3714	153/1832		17/3714		

			53,5 (41,6; 62,9)		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
Baslinje seropositiv, N=14 517						
Alla serotyper	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: vaccineffekt, KI: konfidensintervall, VCD: virologiskt bekräftade denguefall, n: antal försökspersoner, N: antal utvärderade försökspersoner, NP: ej tillhandahållen

^a Undersökande analyser; studien var varken driven eller utformad för att visa någon skillnad mellan vaccinet och placebogrupperna

^b Uppskattad med en ensidig 95 % KI

^c VE-uppskattning tillhandahålls inte eftersom färre än 6 fall, för både TDV och placebo, observerades

Dessutom var VE för att förhindra DHF orsakad av någon av serotyperna 70,0 % (95 % KI: 31,5 %, 86,9 %) och för att förhindra kliniskt svåra fall av VCD orsakad av någon av serotyperna 70,2 % (95 % KI: -24,7 %, 92,9 %).

I år-för-år-analys, upp till fyra och ett halvt år efter den andra dosen, visades VE förhindra VCD för alla fyra serotyperna hos personer som var dengue-seropositiva vid studiestart. Hos personer som var seronegativa vid studiestart påvisades VE för DENV-1 och DENV-2, men inte för DENV-3 och kunde inte påvisas för DENV-4 på grund av lägre incidens (**tabell 5**).

Tabell 5: Sammantagen vaccineffekt för att förhindra VCD och sjukhusinläggning, samt utifrån dengue-serostatus vid studiestart i årliga intervall 30 dagar efter andra dosen i studie DEN-301 (per protokoll-population)

		VE (95 % KI) för att förhindra VCD N ^a = 19 021	VE (95 % KI) för att förhindra sjukhusinläggning på grund av VCD N ^a = 19 021
	Totalt	80,2 (73,3; 85,3)	95,4 (88,4; 98,2)

År 1 ^b	Utifrån dengueserostatus vid studiestart		
	Seropositiva	82,2 (74,5; 87,6)	94,4 (84,4; 98,0)
	Seronegativa	74,9 (57,0; 85,4)	66,0 (48,0; 79,1)
År 2 ^c	Totalt	56,2 (42,3; 66,8)	76,2 (50,8; 88,4)
	Utifrån dengueserostatus vid studiestart		
	Seropositiva	60,3 (44,7; 71,5)	85,2 (59,6; 94,6)
	Seronegativa	45,3 (9,9; 66,8)	51,4 (-50,7; 84,3)
År 3 ^d	Totalt	45,0 (32,9; 55,0)	70,8 (49,6; 83,0)
	Utifrån dengueserostatus vid studiestart		
	Seropositiva	48,7 (34,8; 59,6)	78,4 (57,1; 89,1)
	Seronegativa	35,5 (7,4; 55,1)	45,0 (-42,6; 78,8)
År 4 ^e	Totalt	62,8 (41,4; 76,4)	96,4 (72,2; 99,5)
	Utifrån dengueserostatus vid studiestart		
	Seropositiva	64,1 (37,4; 79,4)	94,0 (52,2; 99,3)
	Seronegativa	60,2 (11,1; 82,1)	NP ^f

VE: vaccineffekt, KI: konfidensintervall, VCD: virologiskt bekräftade denguefall, NE: Icke-uppskattningsbar, N: totalt antal försökspersoner i per-analyspopulationen, ^a antal försökspersoner som utvärderas varje år är olika.

^b År 1 avser 11 månader med start 30 dagar efter den andra dosen.

^c År 2 avser 13 till 24 månader efter den andra dosen.

^d År 3 avser 25 till 36 månader efter den andra dosen.

^e År 4 avser 37 till 48 månader efter den andra dosen.

^f VE-uppskattning tillhandahålls inte eftersom färre än 6 fall observerades för både TDV och placebo.

Klinisk effekt för försökspersoner från 17 års ålder

Ingen klinisk effektstudie har utförts hos försökspersoner från 17 års ålder. Effekten av Qdenga hos försökspersoner från 17 års ålder antas följa den kliniska effekten hos åldersgruppen 4-16 år genom att överbrygga med immunogenicitetsdata från samma åldersgrupp (se nedan).

Immunogenicitet

Eftersom korrelation saknas mellan skydd mot dengue och immunogenicitetsdata, är den kliniska relevansen av immunogenicitetsdata ännu inte helt klarlagd.

Immunogenicitetsdata för försökspersoner från 4 till 16 år i endemiska områden

I **tabell 6** anges GMT utifrån dengue-serostatus vid studiestart hos försökspersoner 4-16 år i studie DEN-301.

Tabell 6: Immunogenicitet utifrån dengue-serostatus vid studiestart i studie DEN-301 (per protokoll-population för immunogenicitet)^a

	Seropositiva vid studiestart		Seronegativa vid studiestart	
	Före vaccination N = 1 816*	1 månad efter dos 2 N = 1 621	Före vaccination N = 702	1 månad efter dos 2 N = 641
DENV-1				
GMT	411,3	2115,2	5,0	184,2
95 % KI	(366,0; 462,2)	(1 957,0; 2 286,3)	NE**	(168,6; 201,3)
DENV-2				
GMT	753,1	4897,4	5,0	1729,9
95 % KI	(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 % KI	(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 % KI	(198,1; 240,8)	(1066,3; 1196,2)	NE**	(133,6; 155,1)

N: antal utvärderade försökspersoner; DENV: denguevirus-serotyp; GMT: geometrisk medeltiter; KI: konfidensintervall; IU: icke uppskattningsbar

^a Immunogenicitetsdelgruppen var en slumpmässigt utvald delgrupp av försökspersoner och per protokoll-populationen för immunogenicitet var samlingen av försökspersoner från den delgruppen som också tillhör per protokoll-populationen.

* För DENV-2 och DENV-3: N = 1 815

** Alla försökspersoner hade GMT-värden under LLOD (10) och rapporterades därför som 5 och utan KI-värden.

Immunogenicitetsdata för försökspersoner från 18 till 60 år i icke-endemiska områden

Immunogeniciteten för Qdenga hos vuxna i åldern 18-60 år bedömdes i studie DEN-304; en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad fas 3-studie i ett icke-endemiskt land (USA). GMT efter dos 2 anges i tabell 7.

Tabell 7: GMT för dengue-neutraliserande antikroppar i studie DEN-304 (per protokoll-population)

	Seropositiva vid studiestart*		Seronegativa vid studiestart*	
	Före vaccination N = 68	1 månad efter dos 2 N = 67	Före vaccination N = 379	1 månad efter dos 2 N = 367
DENV-1				
GMT	13,9	365,1	5,0	268,1
95 % KI	(9,5; 20,4)	(233,0; 572,1)	NE**	(226,3; 317,8)
DENV-2				
GMT	31,8	3 098,0	5,0	2 956,9
95 % KI	(22,5; 44,8)	(2 233,4; 4 297,2)	NE**	(2 635,9; 3 316,9)
DENV-3				
GMT	7,4	185,7	5,0	128,9
95 % KI	(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 % KI	(5,5; 9,9)	(150,0; 351,3)	NE**	(121,9; 155,0)

N: antal utvärderade försökspersoner; DENV: denguevirusserotyp; GMT: geometrisk medeltiter; KI: konfidensintervall; NE: icke uppskattningsbar

* Poolade data från tetravalent denguevaccin lot 1, 2 och 3.

** Alla försökspersoner hade GMT-värden under LLOD (10) och rapporterades därför som 5 och utan KI-värden.

Bryggningen avseende effekt baseras på immunogenitetsdata och resultat från en analys av non-inferiority, som jämförde GMT efter vaccination hos populationer som var dengue-seronegativa vid studiestart i studierna DEN-301 och DEN-304 (**tabell 8**). Skydd mot denguefeber förväntas hos vuxna, även om den egentliga omfattningen av effekten jämfört med den som observerats hos barn och ungdomar inte är känd.

Tabell 8: GMT-kvoter mellan dengue-seronegativa studiedeltagare vid studiestart i DEN-301 (4-16 år) och DEN-304 (18-60 år) (per protokoll-population för immunogenicitet)

GMT-kvot* (95 % KI)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1 m efter dos 2	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 efter dos 2	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: denguevirusserotyp; GMT: geometrisk medeltiter; KI: konfidensintervall; m: månad(er)

* Non-inferiority: övre gräns för 95 % KI mindre än 2,0.

Långvarig persistens av antikroppar

Den långvariga persistensen av neutraliserande antikroppar visades i studie DEN-301, med titernivåer som låg klart över de nivåer som observerades före vaccination för alla fyra serotyperna upp till 51 månader efter den första dosen.

Farmakokinetik

Inga farmakokinetiska studier av Qdenga har utförts.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. En studie av fördelning och virusutsöndring fann ingen utsöndring av Qdenga-RNA i urin eller avföring, vilket innebär en låg risk för utsöndring i miljön eller från vaccinerade individer. En neurovirulensstudie visar att Qdenga inte är neurotoxiskt.

Även om ingen relevant risk identifierades är relevansen av de reproduktionstoxikologiska studierna begränsad, eftersom kaniner inte är mottagliga för denguevirusinfektion.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Efter beredning innehåller 1 dos (0,5 ml):

Denguevirus av serotyp 1 (levande, försvagat)*: $\geq 3,3 \log_{10}$ PFU**/dos

Denguevirus av serotyp 2 (levande, försvagat)*: $\geq 2,7 \log_{10}$ PFU**/dos

Denguevirus av serotyp 3 (levande, försvagat)*: $\geq 4,0 \log_{10}$ PFU**/dos

Denguevirus av serotyp 4 (levande, försvagat)*: $\geq 4,5 \log_{10}$ PFU**/dos

*Framställt i Vero-celler med rekombinant DNA-teknik. Gener av serotypspecifika ytproteiner införda i en typ 2-denguevirus backbone. Denna produkt innehåller genetiskt modifierade organismer (GMO).

#Framställt i Vero-celler med rekombinant DNA-teknik

**PFU = plackbildande enheter

Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

α,α -Trehalosdihydrat

Poloxamer 407

Humant serumalbumin

Kaliumdivätefosfat

Dinatriumvätefosfat

Kaliumklorid

Natriumklorid

Vätska:

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätska

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra vacciner eller läkemedel, förutom med den vätska som tillhandahålls.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

18 månader.

Efter beredning med den tillhörande vätskan ska Qdenga användas omedelbart.

Om Qdenga inte används omedelbart, måste det användas inom 2 timmar.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 2 timmar i rumstemperatur (upp till 32,5°C) från beredning. Efter denna tid ska vaccinet kasseras. Lägg inte tillbaka det i kylskåpet.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska Qdenga användas direkt efter öppnande. Om vaccinet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen.

Särskilda anvisningar för destruktions

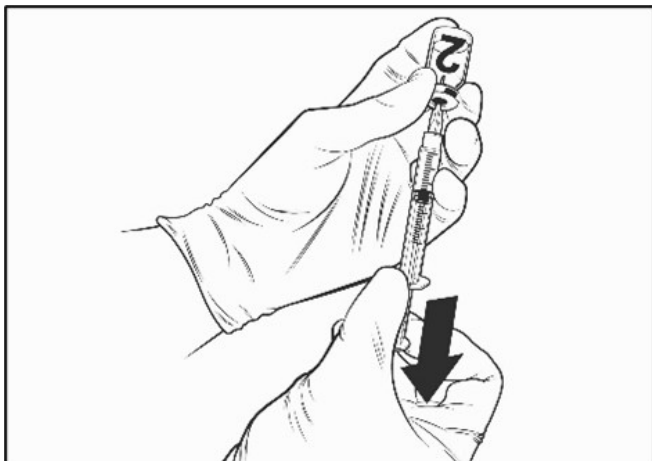
Anvisningar för beredning av vaccinet med vätska i injektionsflaska

Qdenga är ett 2-komponentsvaccin som består av en injektionsflaska med frystorkat vaccin och en injektionsflaska med vätska. Det frystorkade vaccinet måste beredas med vätskan före administrering.

Använd endast sterila sprutor för beredning och injektion av Qdenga. Qdenga ska inte blandas med andra vacciner i samma spruta.

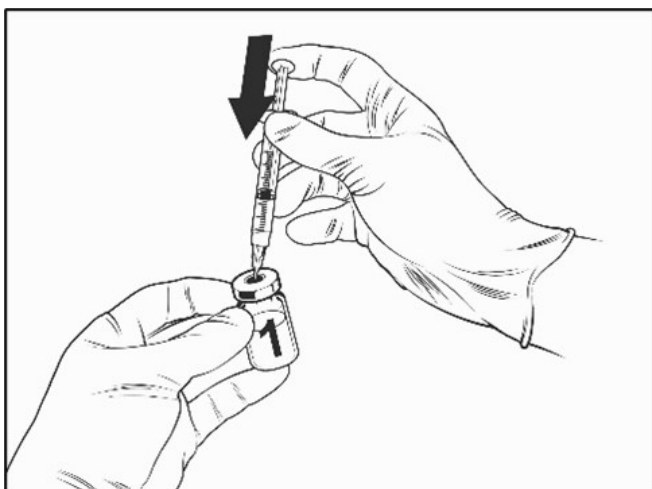
För att bereda Qdenga, använd endast vätskan (0,22-procentig natriumkloridlösning) som tillhandahålls med vaccinet, eftersom den är fri från konserveringsmedel och andra antivirala substanser. Kontakt med konserveringsmedel, antiseptika, rengöringsmedel och andra antivirala substanser ska undvikas eftersom de kan inaktivera vaccinet.

Ta ut injektionsflaskorna med vaccin och vätska ur kylskåpet och placera dem i rumstemperatur i cirka 15 minuter.

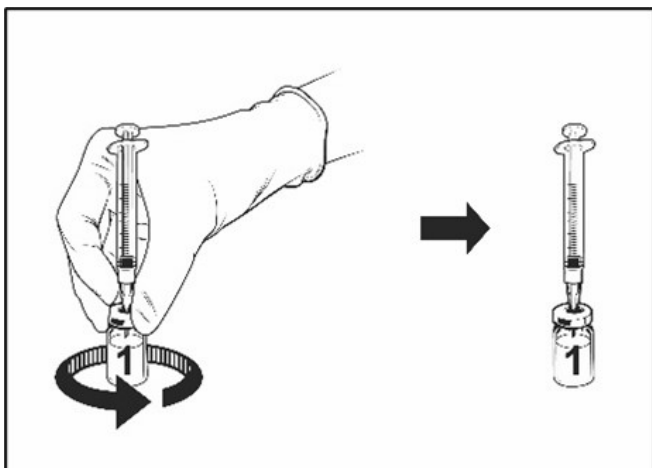


Injektionsflaska med vätska

- Ta av locken från båda injektionsflaskorna och rengör ytan ovanpå propparna i injektionsflaskorna med en spritservett.
- Fäst en steril nål i en 1 ml spruta och för in nålen i injektionsflaskan med vätska. Rekommenderad nålstorlek är 23G.
- Tryck långsamt ned kolven helt.
- Vänd injektionsflaskan upp och ned, dra upp allt innehåll ur injektionsflaskan och fortsätt att dra ut kolven till 0,75 ml. En bubbla ska synas inuti sprutan.
- Vänd på sprutan igen för att föra bubblan tillbaka mot kolven



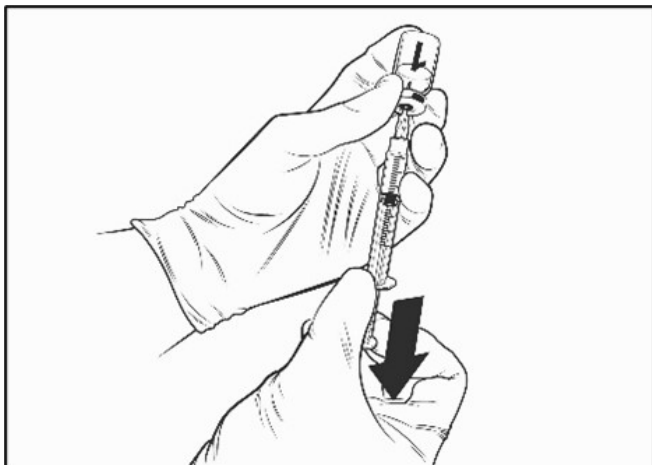
Injektionsflaska med frystorkat vaccin



- För in sprutans nål i injektionsflaskan med frystorkat vaccin.
- Rikta vätskans flöde mot sidan av injektionsflaskan samtidigt som kolven långsamt trycks ned för att minska risken för att bubblor bildas.
- Lyft av fingret från kolven. Låt nålen och sprutan sitta kvar och håll sedan injektionsflaskan mot en plan yta och rotera försiktigt i båda riktningarna.
- SKAKA INTE. Skum och bubblor kan bildas i den beredda produkten.
- Låt injektionsflaskan och sprutan stå en stund tills lösningen blir klar. Detta tar cirka 30-60 sekunder.

Färdigberett vaccin

Efter beredning är den färdiga lösningen en klar, färglös till svagt gul vätska, fri från främmande partiklar. Kassera vaccinet om partiklar förekommer och/eller om det är missfärgat.



Färdigberett vaccin

- Dra upp hela volymen av den beredda Qdenga-lösningen med samma spruta tills en luftbubbla syns i sprutan.
- Avlägsna sprutan med nålen från injektionsflaskan.
- Håll sprutan med nålen pekande uppåt, knacka på sidan av sprutan för att föra luftbubblan uppåt till toppen, kasta den fastsatta nålen och ersätt den med en ny steril nål, tryck ut luftbubblan tills en liten droppe av vätskan bildas längst ut på nålens spets. Rekommenderad nålstorlek är 25G 16 mm.
- Qdenga är färdigt att administreras genom subkutan injektion.

Qdenga administreras omedelbart efter beredning. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 2 timmar i rumstemperatur (upp till 32,5 °C) från och med tidpunkten för beredning av vaccinet. Efter denna tidsperiod ska vaccinet kasseras. Lägga inte tillbaka det i kylskåpet. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska Qdenga användas direkt efter öppnande. Om vaccinet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

Anvisningar för beredning av vaccinet med vätska i förfylld spruta

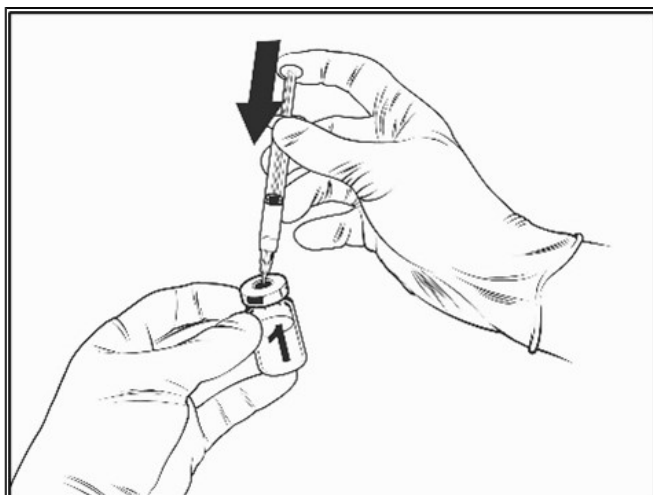
Qdenga är ett 2-komponentvaccin som består av en injektionsflaska med frystorkat vaccin och vätska som tillhandahålls i den förfyllda sprutan. Det frystorkade vaccinet måste beredas med vätskan före administrering.

Qdenga ska inte blandas med andra vacciner i samma spruta.

För att bereda Qdenga, använd endast vätskan (0,22-procentig natriumkloridlösning) i den förfyllda sprutan som tillhandahålls med vaccinet, eftersom den är fri från konserveringsmedel och andra antivirala substanser. Kontakt med konserveringsmedel, antiseptika, rengöringsmedel och andra antivirala substanser ska undvikas eftersom de kan inaktivera vaccinet.

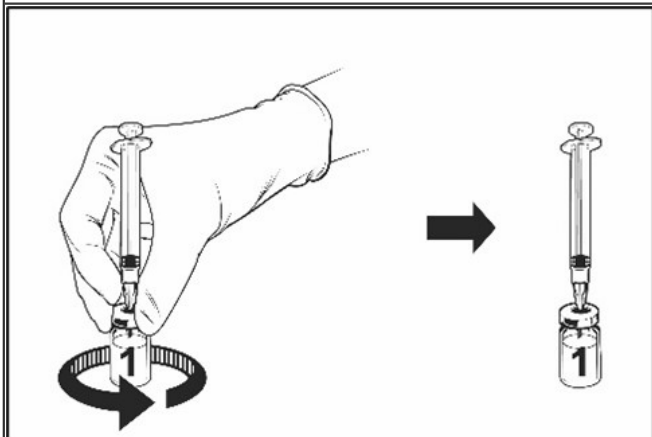
Ta ut injektionsflaskan med vaccinet och den förfyllda sprutan med vätska ur kylskåpet och placera dem i rumstemperatur i cirka 15 minuter.

	• Ta av locket från injektionsflaskan med vaccinet och rengör ytan ovanpå proppen på injektionsflaskan med en spritservett. • Anslut en steril nål till den förfyllda sprutan och för in nålen i injektionsflaskan med vaccin. Rekommenderad nålstorlek är 23G.
--	---



Injektionsflaska med frystorkat vaccin

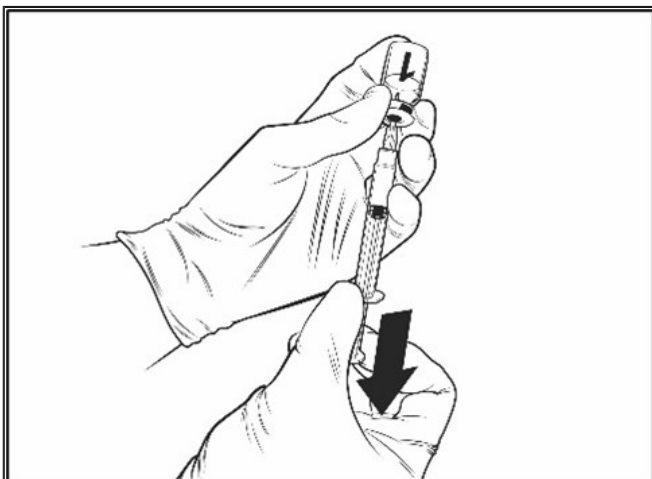
- Rikta vätskans flöde mot sidan av injektionsflaskan samtidigt som kolven långsamt trycks ned för att minska risken för att bubblor bildas



Färdigberett vaccin

- Lyft av fingret från kolven. Låt nålen och sprutan sitta kvar och håll sedan injektionsflaskan mot en plan yta och rotera försiktigt i båda riktningarna.
- SKAKA INTE. Skum och bubblor kan bildas i den beredda produkten.
- Låt injektionsflaskan och sprutan stå en stund tills lösningen blir klar. Detta tar cirka 30-60 sekunder.

Efter beredning är den färdiga lösningen en klar, färglös till svagt gul vätska, fri från främmande partiklar. Kassera vaccinet om partiklar förekommer och/eller om det är missfärgat.



Färdigberett vaccin

- Dra upp hela volymen av den beredda Qdenga-lösningen med samma spruta tills en luftbubbla syns i sprutan.
- Avlägsna sprutan med nålen från injektionsflaskan. Håll sprutan med nålen pekande uppåt, knacka på sidan av sprutan för att föra luftbubblan uppåt till toppen, kasta den fastsatta nålen och ersätt den med en ny steril nål, tryck ut luftbubblan tills en liten droppe av vätskan bildas längst ut på nålens spets. Rekommenderad nålstorlek är 25G 16 mm.
- Qdenga är färdigt att administreras genom subkutan injektion.

Qdenga administreras omedelbart efter beredning. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 2 timmar i rumstemperatur (upp till 32,5 °C) från och med tidpunkten för beredning av vaccinet. Efter denna tidsperiod ska vaccinet kasseras. Lägg inte tillbaka det i kylskåpet. Ur ett mikrobiologiskt

perspektiv ska Qdenga användas direkt efter öppnande. Om vaccinet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Före beredning är vaccinet ett vitt till benvitt, frystorkat pulver (en kompakt kaka).

Vätskan är en klar och färglös lösning.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning Före beredning är vaccinet ett vitt till benvitt, frystorkat pulver (en kompakt kaka). Vätskan är en klar och färglös lösning.

inj.-fl., glas (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld spruta Före beredning är vaccinet ett vitt till benvitt, frystorkat pulver (en kompakt kaka). Vätskan är en klar och färglös lösning.

1 dos(er) inj.-fl. + förfylld spruta med separat nål (fri prissättning), EF

5 x 1 dos(er) injektionsflaska och förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*