



Bột và dung môi pha dung dịch tiêm

Vắc-xin sốt xuất huyết tứ giá (sống, giảm độc lực)

**Thuốc kê đơn.**

**Đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

**Để xa tầm tay trẻ em.**

## 1. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Sau khi hoàn nguyên, 1 liều (0,5 ml) chứa:

Tuýp huyết thanh 1 virus Dengue (virus sốt xuất huyết) (sống, giảm độc lực)\*:  $\geq 3,3 \log_{10}$  PFU\*\*/liều

Tuýp huyết thanh 2 virus Dengue (sống, giảm độc lực)#:  $\geq 2,7 \log_{10}$  PFU\*\*/liều

Tuýp huyết thanh 3 virus Dengue (sống, giảm độc lực)\*:  $\geq 4,0 \log_{10}$  PFU\*\*/liều

Tuýp huyết thanh 4 virus Dengue (sống, giảm độc lực)\*:  $\geq 4,5 \log_{10}$  PFU\*\*/liều

\*Được sản xuất trong tế bào Vero bằng công nghệ DNA tái tổ hợp. Các gen của protein bề mặt đặc hiệu tuýp huyết thanh được thiết kế thành bộ khung của virus Dengue tuýp 2. Sản phẩm này chứa các sinh vật biến đổi gen (GMO).

#Được sản xuất trong tế bào Vero bằng công nghệ DNA tái tổ hợp

\*\*PFU = Đơn vị hình thành mảng bám (Plaque-forming units)

Về danh mục tá dược đầy đủ, xem phần 5.1.

## 2. DẠNG BÀO CHẾ

Bột và dung môi pha dung dịch tiêm.

Trước khi hoàn nguyên, vắc-xin ở dạng bột hoặc bánh đông khô màu trắng đến trắng ngà.

Dung môi là dung dịch trong suốt, không màu.

## 3. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

### 3.1 Chỉ định điều trị

Qdenga® được chỉ định để phòng ngừa bệnh sốt xuất huyết ở những người từ 4 tuổi trở lên.

Việc sử dụng Qdenga® phải phù hợp với khuyến cáo chính thức.

### 3.2 Liều lượng và cách dùng

#### Liều lượng

*Người từ 4 tuổi trở lên*

Qdenga® nên được dùng dưới dạng liều 0,5 ml theo lịch trình hai liều (0 và 3 tháng).

Nhu cầu về liều tăng cường chưa được thiết lập.

*Nhóm bệnh nhân trẻ em khác (trẻ em < 4 tuổi)*

Độ an toàn và hiệu quả của Qdenga® ở trẻ em dưới 4 tuổi chưa được xác định.

Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần 3.8 nhưng không đưa ra khuyến cáo nào về liều lượng.

#### *Người cao tuổi*

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi  $\geq 60$  tuổi. Xem phần 3.4.

#### Cách dùng

Sau khi hoàn thành việc hoàn nguyên vắc-xin đông khô với dung môi, Qdenga® phải được tiêm dưới da, tốt nhất là ở phần trên cánh tay trong vùng cơ delta.

Không tiêm tĩnh mạch, tiêm trong da hay tiêm bắp Qdenga®.

Không được trộn vắc-xin này trong cùng một ống tiêm với bất kỳ vắc-xin hoặc thuốc tiêm nào khác.

Về hướng dẫn hoàn nguyên Qdenga® trước khi dùng, xem phần 5.6.

### **3.3 Chống chỉ định**

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần 5.1 hoặc quá mẫn với liều Qdenga® trước đó.
- Những người bị suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải, bao gồm cả điều trị ức chế miễn dịch như hóa trị liệu hoặc corticosteroid đường toàn thân liều cao (ví dụ prednisone 20 mg/ngày hoặc 2 mg/kg thể trọng/ngày trong 2 tuần hoặc hơn) trong vòng 4 tuần trước khi tiêm chủng, cũng như với các vắc-xin sống giảm độc lực khác.
- Những người bị nhiễm HIV có triệu chứng hoặc nhiễm HIV không có triệu chứng khi có kèm theo bằng chứng về suy giảm chức năng miễn dịch.
- Phụ nữ có thai (xem phần 3.6).
- Phụ nữ cho con bú (xem phần 3.6).

### **3.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**

#### Khuyến cáo chung

##### *Phản vệ*

Cũng như với tất cả các vắc-xin dạng tiêm khác, cần phải luôn có sẵn các phương tiện điều trị và giám sát y khoa thích hợp trong trường hợp có phản ứng phản vệ hiếm gặp sau khi tiêm vắc-xin.

##### *Xem xét tiền sử y khoa*

Cần phải xem xét tiền sử y khoa của từng cá nhân trước khi tiêm chủng (đặc biệt là liên quan đến tiêm chủng trước đó và các phản ứng quá mẫn có thể có đã xảy ra sau khi tiêm chủng).

##### *Bệnh đồng thời*

Nên hoãn tiêm Qdenga® ở những người đang sốt cao cấp tính. Không nên trì hoãn tiêm chủng nếu bị nhiễm khuẩn nhẹ, như cảm lạnh.

##### *Hạn chế về hiệu quả của vắc-xin*

Đáp ứng miễn dịch bảo vệ có thể không được thể hiện ở tất cả các đối tượng được tiêm vắc-

xin Qdenga® chống lại tất cả các tuýp huyết thanh virus Dengue và có thể giảm dần theo thời gian (xem phần 4.1). Hiện chưa rõ liệu việc thiếu sự bảo vệ có thể dẫn đến tăng mức độ nặng của bệnh sốt xuất huyết hay không. Khuyến cáo nên tiếp tục các biện pháp bảo vệ cá nhân chống lại muỗi đốt sau khi tiêm chủng. Các cá nhân nên tìm kiếm sự chăm sóc y tế nếu họ xuất hiện các triệu chứng của sốt xuất huyết hoặc các dấu hiệu cảnh báo sốt xuất huyết.

Không có dữ liệu về việc sử dụng Qdenga® ở các đối tượng trên 60 tuổi và dữ liệu còn hạn chế ở những bệnh nhân bị các tình trạng y khoa mạn tính.

#### *Các phản ứng liên quan đến lo âu*

Các phản ứng liên quan đến lo âu, bao gồm phản ứng mạch-thần kinh phế vị (ngất), tăng thông khí hoặc các phản ứng liên quan đến stress có thể xảy ra liên quan đến tiêm chủng như một phản ứng tâm lý đối với kim tiêm. Điều quan trọng là áp dụng các biện pháp phòng ngừa để tránh tổn thương do ngất.

#### *Phụ nữ có khả năng mang thai*

Cũng như các vắc-xin sống giảm độc lực khác, phụ nữ có khả năng mang thai nên tránh mang thai trong ít nhất 1 tháng sau khi tiêm chủng (xem phần 3.6 và 3.3).

#### *Khác*

Không tiêm tĩnh mạch, tiêm trong da hay tiêm bắp Qdenga®

### **3.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**

Đối với những bệnh nhân đang được điều trị bằng globulin miễn dịch hoặc các sản phẩm máu có chứa globulin miễn dịch, như máu hoặc huyết tương, khuyến cáo nên chờ ít nhất 6 tuần và tốt nhất là 3 tháng sau khi kết thúc điều trị trước khi dùng Qdenga® để tránh trung hòa các virus giảm độc lực có trong vắc-xin.

Không nên tiêm Qdenga® cho những người đang được điều trị ức chế miễn dịch như hóa trị liệu hoặc corticosteroid đường toàn thân liều cao trong vòng 4 tuần trước khi tiêm chủng (xem phần 3.3).

#### Sử dụng với các vắc-xin khác

Nếu Qdenga® được dùng đồng thời với một vắc-xin dạng tiêm khác, các vắc-xin phải luôn được tiêm tại các vị trí tiêm khác nhau.

Qdenga® có thể được dùng đồng thời với vắc-xin viêm gan A. Việc dùng đồng thời đã được nghiên cứu ở người lớn.

Qdenga® có thể được dùng đồng thời với vắc-xin sốt vàng. Trong một nghiên cứu lâm sàng bao gồm khoảng 300 đối tượng người lớn đã dùng Qdenga® đồng thời với vắc-xin sốt vàng 17D, không có ảnh hưởng nào đến tỷ lệ bảo vệ huyết thanh của vắc-xin sốt vàng. Đáp ứng kháng thể kháng virus Dengue đã giảm sau khi tiêm đồng thời vắc-xin Qdenga® và vắc-xin

sốt vàng 17D. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này.

### **3.6 Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú**

#### Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai nên tránh mang thai trong ít nhất 1 tháng sau khi tiêm chủng. Nên khuyên phụ nữ có ý định mang thai trì hoãn tiêm chủng (xem phần 3.4 và 3.3).

#### Phụ nữ có thai

Không có đủ các nghiên cứu về độc tính đối với sinh sản trên động vật (xem phần 4.3).

Dữ liệu còn hạn chế về việc sử dụng Qdenga® ở phụ nữ có thai. Các dữ liệu này không đủ để kết luận về việc không có các tác động tiềm ẩn của Qdenga® đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi-thai, sự sinh đẻ và phát triển sau sinh.

Qdenga® là vắc-xin sống giảm độc lực, do đó chống chỉ định dùng Qdenga® trong khi mang thai (xem phần 3.3).

#### Cho con bú

Chưa rõ liệu Qdenga® có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ.

Chống chỉ định dùng Qdenga® trong thời kỳ cho con bú (xem phần 3.3).

#### Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật không đủ về độc tính đối với sinh sản (xem phần 4.3).

Không có nghiên cứu đặc hiệu nào được thực hiện về khả năng sinh sản ở người.

### **3.7 Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Qdenga® có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

### **3.8 Tác dụng không mong muốn**

#### Tóm tắt hồ sơ về an toàn

Trong các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng được báo cáo thường xuyên nhất ở các đối tượng từ 4-60 tuổi là đau tại chỗ tiêm (50%), nhức đầu (35%), đau cơ (31%), ban đỏ tại chỗ tiêm (27%), khó chịu (24%), suy nhược (20%) và sốt (11%).

Những phản ứng bất lợi này thường xảy ra trong vòng 2 ngày sau khi tiêm, có mức độ từ nhẹ đến trung bình, trong thời gian ngắn (1-3 ngày) và ít gặp hơn sau lần tiêm Qdenga® thứ hai so với lần tiêm đầu tiên.

#### Xuất hiện virus có trong vắc-xin trong máu

Trong nghiên cứu lâm sàng DEN-205, virus trong vắc-xin xuất hiện trong máu thoáng qua đã được quan sát thấy sau khi tiêm chủng bằng Qdenga® ở 49% người tham gia nghiên cứu chưa từng bị nhiễm sốt xuất huyết trước đó và ở 16% người tham gia nghiên cứu đã từng bị nhiễm sốt xuất huyết trước đó. Sự có mặt virus có trong vắc-xin trong máu thường bắt đầu vào tuần

thứ hai sau lần tiêm đầu tiên và có thời gian trung bình là 4 ngày. Virus trong vắc-xin có trong máu có liên quan đến các triệu chứng thoáng qua, nhẹ đến trung bình như nhức đầu, đau khớp, đau cơ và phát ban ở một số đối tượng. Sự có mặt của virus trong vắc-xin trong máu hiếm khi được phát hiện sau liều thứ 2.

**Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi**

Các phản ứng bất lợi liên quan đến Qdenga® thu được từ các nghiên cứu lâm sàng được lập thành bảng dưới đây (**Bảng 1**).

Hồ sơ về an toàn được trình bày dưới đây dựa trên một phân tích gộp bao gồm 14.627 người tham gia nghiên cứu từ 4-60 tuổi (13.839 trẻ em và 788 người lớn) đã được tiêm chủng bằng Qdenga®. Phân tích này bao gồm một phân nhóm nghiên cứu về tính gây phản ứng ở 3.830 người tham gia (3.042 trẻ em và 788 người lớn).

Phản ứng bất lợi được liệt kê theo các loại tần suất sau:

Rất thường gặp:  $\geq 1/10$

Thường gặp:  $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$

Ít gặp:  $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$

Hiếm gặp:  $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$

Rất hiếm gặp:  $< 1/10.000$

**Bảng 1: Phản ứng bất lợi từ các nghiên cứu lâm sàng (từ 4-60 tuổi)**

Nhóm hệ cơ quan theo MedDRA	Tần suất	Phản ứng bất lợi
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên <sup>a</sup>
	Thường gặp	Viêm mũi họng Viêm họng-amidan <sup>b</sup>
	Ít gặp	Viêm phế quản Viêm mũi
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Giảm sự ngon miệng <sup>c</sup>
Rối loạn tâm thần	Rất thường gặp	Dễ bị kích thích <sup>c</sup>
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Nhức đầu Buồn ngủ <sup>c</sup>
	Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn hệ tiêu hóa	Ít gặp	Tiêu chảy Buồn nôn



Nhóm hệ cơ quan theo MedDRA	Tần suất	Phản ứng bất lợi
		Đau bụng Nôn
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Phát ban <sup>d</sup> Ngứa <sup>e</sup> Nổi mề đay
	Rất hiếm gặp	Phù mạch
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau cơ
	Thường gặp	Đau khớp
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm	Rất thường gặp	Đau tại chỗ tiêm Ban đỏ tại chỗ tiêm Khó chịu Suy nhược Sốt
	Thường gặp	Sưng tại chỗ tiêm Bầm tím tại chỗ tiêm <sup>e</sup> Ngứa tại chỗ tiêm <sup>e</sup> Bệnh giống cúm
	Ít gặp	Xuất huyết tại chỗ tiêm <sup>e</sup> Mệt mỏi <sup>e</sup> Đổi màu tại chỗ tiêm <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Bao gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và nhiễm khuẩn đường hô hấp trên do virus

<sup>b</sup> Bao gồm viêm họng-amidan và viêm amidan

<sup>c</sup> Thu thập ở trẻ em dưới 6 tuổi trong các nghiên cứu lâm sàng

<sup>d</sup> Bao gồm ban, ban do virus, ban dát sần, ban ngứa

<sup>e</sup> Được báo cáo ở người lớn trong các nghiên cứu lâm sàng

#### Nhóm bệnh nhân trẻ em

##### *Dữ liệu trên trẻ em ở các đối tượng từ 4-17 tuổi*

Hiện có dữ liệu an toàn gộp từ các thử nghiệm lâm sàng đối với 13.839 trẻ em (9.210 trẻ từ 4-11 tuổi và 4.629 trẻ từ 12-17 tuổi). Điều này bao gồm dữ liệu về tính gây phản ứng được thu thập ở 3.042 trẻ em (1.865 trẻ từ 4-11 tuổi và 1.177 trẻ từ 12-17 tuổi).

Tần suất, loại và mức độ nặng của các phản ứng bất lợi ở trẻ em phần lớn phù hợp với ở người lớn. Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường gặp hơn ở trẻ em so với người lớn là sốt (11%

so với 3%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (11% so với 3%), viêm mũi họng (6% so với 0,6%), viêm họng-amidan (2% so với 0,3%) và bệnh giống cúm (1% so với 0,1%). Các phản ứng bất lợi được báo cáo ít gặp hơn ở trẻ em so với người lớn là ban đỏ tại chỗ tiêm (2% so với 27%), buồn nôn (0,03% so với 0,8%) và đau khớp (0,03% so với 1%).

Các phản ứng sau đây đã được thu thập ở 357 trẻ em dưới 6 tuổi được tiêm chủng Qdenga®: giảm sự ngon miệng (17%), buồn ngủ (13%) và dễ bị kích thích (12%).

*Dữ liệu trên trẻ em ở các đối tượng dưới 4 tuổi, tức là ngoài chỉ định về độ tuổi*

Tính gây phản ứng ở các đối tượng dưới 4 tuổi đã được đánh giá ở 78 đối tượng được tiêm ít nhất một liều Qdenga®, trong đó 13 đối tượng được dùng phác đồ 2 liều theo chỉ định. Các phản ứng được báo cáo với tần suất rất thường gặp là dễ bị kích thích (25%), sốt (17%), đau tại chỗ tiêm (17%) và mất sự ngon miệng (15%). Buồn ngủ (8%) và ban đỏ tại chỗ tiêm (3%) được báo cáo với tần suất thường gặp. Sung tại chỗ tiêm không được quan sát thấy ở những đối tượng dưới 4 tuổi.

#### Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi có giấy phép lưu hành thuốc là điều quan trọng. Điều này cho phép theo dõi liên tục cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc.

### **3.9 Quá liều**

Không có trường hợp quá liều nào đã được báo cáo.

## **4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ**

### **4.1 Đặc tính dược lực học**

Nhóm dược lý trị liệu: Vắc-xin, vắc-xin virus, mã ATC: J07BX04

#### Cơ chế tác dụng

Qdenga® chứa virus Dengue sống giảm độc lực. Cơ chế tác dụng chính của Qdenga® là sao chép tại chỗ và gọi ra đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch tế bào chống lại bốn tuýp huyết thanh của virus Dengue.

#### Hiệu quả lâm sàng

Hiệu quả lâm sàng của Qdenga® đã được đánh giá trong nghiên cứu DEN-301, một nghiên cứu then chốt pha 3, mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược được thực hiện trên 5 nước ở châu Mỹ Latinh (Brazil, Colombia, Cộng hòa Dominica, Nicaragua, Panama) và 3 nước ở châu Á (Sri Lanka, Thái Lan, Philippines). Tổng cộng có 20.099 trẻ em từ 4-16 tuổi được chọn ngẫu nhiên (tỷ lệ 2:1) để dùng Qdenga® hoặc giả dược, bất kể nhiễm sốt xuất huyết trước đó.

Hiệu quả đã được đánh giá bằng cách sử dụng theo dõi tích cực trong toàn bộ thời gian nghiên cứu. Bất kỳ đối tượng nào bị bệnh có sốt (được định nghĩa là sốt  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  trong 2 trong 3 ngày liên tiếp) đều phải đến địa điểm nghiên cứu để nhà nghiên cứu đánh giá về sốt xuất huyết. Các



đối tượng/người giám hộ được nhắc nhở về yêu cầu này ít nhất hàng tuần để tối đa hóa việc phát hiện tất cả các trường hợp sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học (VCD) có triệu chứng. Các đợt sốt được xác định bằng kỹ thuật RT-PCR định lượng virus Dengue đã được thẩm định để phát hiện các tuýp huyết thanh của virus Dengue đặc hiệu.

Dữ liệu về hiệu quả lâm sàng đối với các đối tượng từ 4-16 tuổi

Kết quả về hiệu quả của vắc-xin (VE), theo tiêu chí đánh giá chính (sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học (VCD) xảy ra từ 30 ngày đến 12 tháng sau lần tiêm chủng thứ hai) được trình bày trong **Bảng 2**. Tuổi trung bình của nhóm đối tượng thử nghiệm theo đề cương nghiên cứu là 9,6 tuổi (độ lệch chuẩn là 3,5 tuổi) với 12,7% đối tượng ở nhóm tuổi từ 4-5 tuổi, 55,2% đối tượng ở nhóm tuổi từ 6-11 tuổi và 32,1% đối tượng ở nhóm tuổi từ 12-16 tuổi. Trong số này, 46,5% ở châu Á và 53,5% ở châu Mỹ Latinh, 49,5% là nữ và 50,5% là nam. Tình trạng huyết thanh của virus Dengue lúc ban đầu (trước lần tiêm đầu tiên) đã được đánh giá ở tất cả các đối tượng bằng xét nghiệm vi trung hòa (MNT<sub>50</sub>) để cho phép đánh giá hiệu quả của vắc-xin bằng tình trạng huyết thanh lúc ban đầu. Tỷ lệ huyết thanh âm tính đối với virus Dengue ban đầu về tổng thể đối với nhóm phân tích theo đề cương nghiên cứu là 27,7%.

**Bảng 2: Hiệu quả của vắc-xin trong phòng ngừa sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học gây ra bởi bất kỳ tuýp huyết thanh nào từ 30 ngày đến 12 tháng sau khi tiêm chủng lần thứ hai trong nghiên cứu DEN-301 (Nhóm phân tích theo đề cương nghiên cứu)<sup>a</sup>**

	<b>Qdenga®</b> N = 12.700 <sup>b</sup>	<b>Giả dược</b> N = 6316 <sup>b</sup>
Sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học, n (%)	61 (0,5)	149 (2,4)
Hiệu quả của vắc-xin (khoảng tin cậy 95%) (%)	80,2 (73,3, 85,3)	
Giá trị p	< 0,001	

CI: khoảng tin cậy (confidence interval); n: số đối tượng bị sốt; VCD: sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học (virologically confirmed dengue)

<sup>a</sup> Phân tích chính dữ liệu về hiệu quả dựa trên nhóm phân tích theo đề cương nghiên cứu, bao gồm tất cả các đối tượng được chọn ngẫu nhiên không có bất kỳ vi phạm lớn nào về đề cương nghiên cứu, bao gồm cả việc không nhận được cả hai liều chỉ định chính xác của Qdenga® hoặc giả dược

<sup>b</sup> Số đối tượng được đánh giá

Kết quả về hiệu quả của vắc-xin theo các tiêu chí phụ là phòng ngừa nhập viện do sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học, phòng ngừa sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học theo tình trạng huyết thanh, theo tuýp huyết thanh và phòng ngừa sốt xuất huyết nặng

ASIA  
NP  
ĐẠI  
HỒ  
U.



đã được xác nhận về mặt virus học được trình bày trong **Bảng 3**. Đối với sốt xuất huyết nặng đã được xác nhận về mặt virus học, 2 loại tiêu chí đã được xem xét: các trường hợp sốt xuất huyết nặng đã được xác nhận về mặt virus học trên lâm sàng và các trường hợp sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học đáp ứng các tiêu chuẩn của Tổ chức y tế thế giới (WHO) 1997 về sốt xuất huyết Dengue (Dengue Haemorrhagic Fever - DHF). Các tiêu chuẩn được sử dụng trong thử nghiệm DEN-301 để đánh giá mức độ nặng của sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học bởi một “Ủy ban xem xét mức độ nặng của trường hợp sốt xuất huyết” (DCAC) độc lập dựa trên hướng dẫn của WHO 2009. DCAC đã đánh giá tất cả các trường hợp nhập viện do sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn được xác định trước bao gồm đánh giá bất thường về chảy máu, rò huyết tương, chức năng gan, chức năng thận, chức năng tim, hệ thần kinh trung ương và sốc. Trong thử nghiệm DEN-301, các trường hợp sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học đáp ứng các tiêu chuẩn của WHO 1997 về sốt xuất huyết Dengue đã được xác định bằng cách sử dụng thuật toán được lập trình, tức là không áp dụng đánh giá y khoa. Nói chung, các tiêu chuẩn bao gồm biểu hiện sốt kéo dài từ 2-7 ngày, xu hướng xuất huyết, giảm tiểu cầu và bằng chứng rò huyết tương.

**Bảng 3: Hiệu quả của vắc-xin trong phòng ngừa nhập viện do sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học, sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học theo tuýp huyết thanh của virus Dengue, sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học theo tình trạng huyết thanh của virus Dengue ban đầu và các dạng sốt xuất huyết nặng từ 30 ngày đến 18 tháng sau khi tiêm chủng lần thứ hai trong nghiên cứu DEN-301 (Nhóm phân tích theo đề cương nghiên cứu)**

	<b>Qdenga®</b> N = 12.700 <sup>a</sup>	<b>Giả dược</b> N = 6316 <sup>a</sup>	<b>Hiệu quả của vắc-xin (VE) (khoảng tin cậy (CI) 95%)</b>
<b>Hiệu quả của vắc-xin trong phòng ngừa nhập viện do sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học<sup>b</sup>, n (%)</b>			
Nhập viện do sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học <sup>c</sup>	13 (0,1)	66 (1,0)	90,4 (82,6, 94,7) <sup>d</sup>
<b>Hiệu quả của vắc-xin trong phòng ngừa sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học theo tuýp huyết thanh của virus Dengue, n (%)</b>			
Sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học gây ra bởi DENV-1	38 (0,3)	62 (1,0)	69,8 (54,8, 79,9)
Sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt	8 (< 0,1)	80 (1,3)	95,1 (89,9, 97,6)

virus học gây ra bởi DENV-2			
Sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học gây ra bởi DENV-3	63 (0,5)	60 (0,9)	47,9 (27,2, 64,1)
Sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học gây ra bởi DENV-4	5 (< 0,1)	5 (< 0,1)	51,0 (-69,4, 85,8)
<b>Hiệu quả của vắc-xin trong phòng ngừa sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học theo tình trạng huyết thanh của virus Dengue ban đầu, n (%)</b>			
Sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học ở tất cả đối tượng	114 (0,9)	206 (3,3)	73,3 (66,5, 77,8)
Sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học ở các đối tượng huyết thanh dương tính ban đầu	75 (0,8)	150 (3,3)	76,1 (67,5, 81,9)
Sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học ở các đối tượng huyết thanh âm tính ban đầu	39 (1,1)	56 (3,2)	66,2 (49,1, 77,5)
<b>Hiệu quả của vắc-xin trong phòng ngừa sốt xuất huyết Dengue gây ra bởi bất kỳ tuýp huyết thanh nào của virus Dengue, n (%)</b>			
Tổng thể	2 (< 0,1)	7 (0,1)	85,9 (31,9, 97,1)
<b>Hiệu quả của vắc-xin trong phòng ngừa sốt xuất huyết nặng gây ra bởi bất kỳ tuýp huyết thanh nào của virus Dengue, n (%)</b>			
Tổng thể	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)	2,3 (-977,5, 91,1)

VE: Hiệu quả của vắc-xin (vaccine efficacy); CI: khoảng tin cậy (confidence interval); n: số đối tượng; VCD: sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học (virologically confirmed dengue); DENV: tuýp huyết thanh virus Dengue (dengue virus serotype)

<sup>a</sup> Số đối tượng được đánh giá

<sup>b</sup> tiêu chí phụ chủ yếu

<sup>c</sup> Hầu hết các trường hợp được quan sát là do DENV-2 (0 trường hợp ở nhóm dùng Qdenga® và 46 trường hợp ở nhóm dùng giả dược)

<sup>d</sup> giá trị  $p < 0,001$

Khởi phát sớm tác dụng bảo vệ đã được quan sát thấy với hiệu quả vắc-xin thăm dò là 81,1% (khoảng tin cậy 95%: 64,1%, 90,0%) chống lại sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học gây ra bởi tất cả các tuýp huyết thanh kết hợp từ lần tiêm chủng đầu tiên cho đến lần tiêm chủng thứ hai.

#### Bảo vệ dài hạn

Trong nghiên cứu DEN-301, một số phân tích thăm dò đã được tiến hành để ước tính sự bảo

vệ lâu dài từ liều đầu tiên lên đến 4,5 năm sau liều thứ 2 (Bảng 4).

**Bảng 4: Hiệu quả của vắc-xin trong phòng ngừa sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học và nhập viện về tổng thể, theo tình trạng huyết thanh của virus Dengue ban đầu và chống lại các tuýp huyết thanh riêng lẻ theo tình trạng huyết thanh ban đầu từ liều đầu tiên đến 54 tháng sau liều thứ 2 trong nghiên cứu DEN-301 (Nhóm phân tích về an toàn)**

	<b>Qdenga® n/N</b>	<b>Giả dược n/N</b>	<b>Hiệu quả của vắc-xin (khoảng tin cậy 95%) trong phòng ngừa sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học<sup>a</sup></b>	<b>Qdenga® n/N</b>	<b>Giả dược n/N</b>	<b>Hiệu quả của vắc-xin (khoảng tin cậy 95%) trong phòng ngừa nhập viện do sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học<sup>a</sup></b>
<b>Tổng thể</b>	442/13380	547/6687	61,2 (56,0, 65,8)	46/13380	142/6687	84,1 (77,8, 87,6)
<b>Huyết thanh âm tính ban đầu, N = 5.546</b>						
<b>Bất kỳ tuýp huyết thanh nào</b>	147/3714	153/1832	53,5 (41,6, 62,9)	17/3714	41/1832	79,3 (63,5, 87,2)
<b>DENV-1</b>	89/3714	79/1832	45,4 (26,1, 59,7)	6/3714	14/1832	77,4 (43,9, 91,7)
<b>DENV-2</b>	14/3714	58/1832	87,1 (77,6, 93,3)	0/3714	23/1832	100 (87,5, 100) <sup>b</sup>
<b>DENV-3</b>	36/3714	16/1832	-15,5 (-107,2, 35,9)	11/3714	3/1832	-87,9 (-573,4, 47,6)
<b>DENV-4</b>	12/3714	3/1832	-105,6 (-627,7, 42,0)	0/3714	1/1832	NP <sup>c</sup>
<b>Huyết thanh dương tính ban đầu, N = 14.517</b>						

<b>Bất kỳ tuýp huyết thanh nào</b>	295/9663	394/4854	64,2 (57,4, 69,2)	29/9663	101/4854	85,9 (77,7, 90,7)
<b>DENV-1</b>	133/9663	151/4854	56,1 (44,6, 65,2)	16/9663	24/4854	66,8 (37,4, 82,3)
<b>DENV-2</b>	54/9663	135/4854	80,4 (73,1, 85,7)	5/9663	59/4854	95,8 (89,6, 97,3)
<b>DENV-3</b>	96/9663	97/4854	52,3 (36,7, 64,0)	8/9663	15/4854	74,0 (37,6, 89,0)
<b>DENV-4</b>	12/9663	20/4854	70,6 (39,9, 85,6)	0/9663	3/4854	NP <sup>c</sup>

VE: Hiệu quả của vắc-xin (vaccine efficacy), CI: khoảng tin cậy (confidence interval), VCD: sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học (virologically confirmed dengue), n: số đối tượng, N: số đối tượng được đánh giá, NP: không được cung cấp (not provided)

<sup>a</sup> Phân tích thăm dò; nghiên cứu không được hỗ trợ cũng như không được thiết kế để chứng minh sự khác biệt giữa nhóm dùng vắc-xin và nhóm dùng giả dược

<sup>b</sup> Xấp xỉ bằng cách sử dụng khoảng tin cậy một phía 95%

<sup>c</sup> Ước tính hiệu quả của vắc-xin không được cung cấp vì ít hơn 6 trường hợp, đối với cả vắc-xin sốt xuất huyết 4 giá trị (TDV) và giả dược, đã được quan sát.

Ngoài ra, hiệu quả của vắc-xin trong phòng ngừa sốt xuất huyết Dengue gây ra bởi bất kỳ tuýp huyết thanh nào là 70,0% (khoảng tin cậy 95%: 31,5%, 86,9%) và trong phòng ngừa các trường hợp sốt xuất huyết nặng đã được xác nhận về mặt virus học trên lâm sàng gây ra bởi bất kỳ tuýp huyết thanh nào là 70,2% (khoảng tin cậy 95%: -24,7%, 92,9%).

Trong phân tích theo từng năm cho đến 4,5 năm sau liều thứ 2, hiệu quả của vắc-xin trong phòng ngừa sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học đã được thể hiện đối với tất cả 4 tuýp huyết thanh ở các đối tượng huyết thanh dương tính với virus Dengue ban đầu. Ở các đối tượng huyết thanh âm tính ban đầu, hiệu quả của vắc-xin đã được thể hiện đối với DENV-1 và DENV-2, nhưng không được đề xuất đối với DENV-3 và không thể được thể hiện đối với DENV-4 do tỷ lệ mắc các trường hợp thấp hơn (**Bảng 5**).

**Bảng 5: Hiệu quả của vắc-xin trong phòng ngừa sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học và nhập viện về tổng thể và theo tình trạng huyết thanh của virus Dengue ban đầu trong khoảng thời gian hàng năm lúc 30 ngày sau liều thứ 2 trong nghiên cứu DEN-301 (Nhóm phân tích theo đề cương nghiên cứu)**

		<b>Hiệu quả của vắc-xin (khoảng tin cậy 95%) trong phòng ngừa sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học N<sup>a</sup> = 19.021</b>	<b>Hiệu quả của vắc-xin (khoảng tin cậy 95%) trong phòng ngừa nhập viện do sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học N<sup>a</sup> = 19.021</b>
Năm thứ 1 <sup>b</sup>	Tổng thể	80,2 (73,3, 85,3)	95,4 (87,4, 97,2)
	Theo tình trạng huyết thanh của virus Dengue ban đầu		
	Huyết thanh dương tính	82,2 (74,5, 87,6)	94,4 (84,4, 97,0)
	Huyết thanh âm tính	74,9 (57,0, 85,4)	97,2 (79,1, 99,6)
Năm thứ 2 <sup>c</sup>	Tổng thể	56,2 (42,3, 66,8)	76,2 (50,8, 87,4)
	Theo tình trạng huyết thanh của virus Dengue ban đầu		
	Huyết thanh dương tính	60,3 (44,7, 71,5)	85,2 (59,6, 94,6)
	Huyết thanh âm tính	45,3 (9,9, 66,8)	51,4 (-50,7, 84,3)
Năm thứ 3 <sup>d</sup>	Tổng thể	45,0 (32,9, 55,0)	70,8 (49,6, 83,0)
	Theo tình trạng huyết thanh của virus Dengue ban đầu		
	Huyết thanh dương tính	47,7 (34,8, 59,6)	77,4 (57,1, 89,1)
	Huyết thanh âm tính	35,5 (7,4, 55,1)	45,0 (-42,6, 77,8)
Năm thứ 4 <sup>e</sup>	Tổng thể	62,8 (41,4, 76,4)	96,4 (72,2, 99,5)
	Theo tình trạng huyết thanh của virus Dengue ban đầu		
	Huyết thanh dương tính	64,1 (37,4, 79,4)	94,0 (52,2, 99,3)
	Huyết thanh âm tính	60,2 (11,1, 82,1)	NP <sup>f</sup>

VE: Hiệu quả của vắc-xin (vaccine efficacy), CI: khoảng tin cậy (confidence interval), VCD: sốt xuất huyết đã được xác nhận về mặt virus học (virologically confirmed dengue), NP: không được cung cấp (not provided), N: tổng số đối tượng trong mỗi nhóm phân tích, <sup>a</sup> số đối tượng được đánh giá trong mỗi

năm là khác nhau.

<sup>b</sup> Năm thứ 1 đề cập đến 11 tháng bắt đầu lúc 30 ngày sau liều thứ 2.

<sup>c</sup> Năm thứ 2 đề cập đến 13-24 tháng sau liều thứ 2.

<sup>d</sup> Năm thứ 3 đề cập đến 25-36 tháng sau liều thứ 2.

<sup>e</sup> Năm thứ 4 đề cập đến 37-48 tháng sau liều thứ 2.

<sup>f</sup> Ước tính hiệu quả của vắc-xin không được cung cấp vì ít hơn 6 trường hợp, đối với cả vắc-xin sốt xuất huyết tứ giá (TDV) và giả dược, đã được quan sát.

#### Hiệu quả lâm sàng đối với các đối tượng từ 17 tuổi trở lên

Chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả lâm sàng đã được thực hiện ở các đối tượng từ 17 tuổi trở lên. Hiệu quả của Qdenga® ở các đối tượng từ 17 tuổi trở lên được suy ra từ hiệu quả lâm sàng ở các đối tượng từ 4-16 tuổi bằng cách bắc cầu dữ liệu về tính sinh miễn dịch (xem dưới đây).

#### Tính sinh miễn dịch

Khi không có mối tương quan về bảo vệ đối với bệnh sốt xuất huyết, ý nghĩa lâm sàng của dữ liệu về tính sinh miễn dịch vẫn cần phải được hiểu đầy đủ.

#### Dữ liệu về tính sinh miễn dịch đối với các đối tượng từ 4-16 tuổi ở các vùng lưu hành dịch

Hiệu giá trung bình hình học (GMT) theo tình trạng huyết thanh của virus Dengue ban đầu ở các đối tượng từ 4-16 tuổi trong nghiên cứu DEN-301 được trình bày trong **Bảng 6**.

**Bảng 6: Tính sinh miễn dịch theo tình trạng huyết thanh của virus Dengue ban đầu trong nghiên cứu DEN-301 (Nhóm phân tích theo đề cương nghiên cứu về tính sinh miễn dịch)<sup>a</sup>**

	Huyết thanh dương tính ban đầu		Huyết thanh âm tính ban đầu	
	Trước khi tiêm chủng N = 1816*	1 tháng sau liều thứ 2 N = 1621	Trước khi tiêm chủng N = 702	1 tháng sau liều thứ 2 N = 641
<b>DENV-1</b>				
GMT	411,3	2115,2	5,0	184,2
Khoảng tin cậy 95%	(366,0, 462,2)	(1957,0, 2286,3)	NE**	(167,6, 201,3)
<b>DENV-2</b>				
GMT	753,1	4897,4	5,0	1729,9
Khoảng tin cậy 95%	(681,0, 832,8)	(4645,8, 5162,5)	NE**	(1613,7, 1854,6)
<b>DENV-3</b>				

GMT	357,7	1761,0	5,0	227,0
Khoảng tin cây 95%	(321,3, 397,3)	(1645,9, 1884,1)	NE**	(211,6, 245,7)
<b>DENV-4</b>				
GMT	217,4	1129,4	5,0	143,9
Khoảng tin cây 95%	(197,1, 240,8)	(1066,3, 1196,2)	NE**	(133,6, 155,1)

N: số đối tượng được đánh giá; DENV: virus Dengue (Dengue virus); GMT: hiệu giá trung bình hình học (Geometric Mean Titre); CI: khoảng tin cậy (confidence interval); NE: không ước tính được (not estimated)

<sup>a</sup> Phân nhóm đánh giá tính sinh miễn dịch là một phân nhóm các đối tượng được chọn ngẫu nhiên và nhóm phân tích theo đề cương nghiên cứu về tính sinh miễn dịch là tập hợp các đối tượng từ phân nhóm đó mà cũng thuộc về nhóm phân tích theo đề cương nghiên cứu

\* Đối với DENV-2 và DENV-3: N = 1815

\*\* Tất cả các đối tượng đều có giá trị GMT dưới giới hạn dưới của sự phát hiện (LLOD) (10), do đó được báo cáo là 5 và không có giá trị khoảng tin cậy (CI)

Dữ liệu về tính sinh miễn dịch đối với các đối tượng từ 18-60 tuổi ở các vùng không lưu hành dịch

Tính sinh miễn dịch của Qdenga® ở người lớn từ 18-60 tuổi đã được đánh giá trong nghiên cứu DEN-304, một nghiên cứu pha 3 mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược ở một nước không lưu hành dịch (Mỹ). GMT sau liều thứ 2 được trình bày trong **Bảng 7**.

**Bảng 7: Hiệu giá trung bình hình học (GMT) của các kháng thể trung hòa virus Dengue trong nghiên cứu DEN-304 (Nhóm phân tích theo đề cương nghiên cứu)**

	Huyết thanh dương tính ban đầu*		Huyết thanh âm tính ban đầu*	
	Trước khi tiêm chủng N = 68	1 tháng sau liều thứ 2 N = 67	Trước khi tiêm chủng N = 379	1 tháng sau liều thứ 2 N = 367
<b>DENV-1</b>				
GMT	13,9	365,1	5,0	267,1
Khoảng tin cây 95%	(9,5, 20,4)	(233,0, 572,1)	NE**	(226,3, 317,8)
<b>DENV-2</b>				
GMT	31,8	3097,0	5,0	2956,9
Khoảng tin	(22,5, 44,8)	(2233,4, 4297,2)	NE**	(2635,9, 3316,9)

	Huyết thanh dương tính ban đầu*		Huyết thanh âm tính ban đầu*	
	Trước khi tiêm chủng N = 68	1 tháng sau liều thứ 2 N = 67	Trước khi tiêm chủng N = 379	1 tháng sau liều thứ 2 N = 367
cây 95%				
<b>DENV-3</b>				
GMT	7,4	185,7	5,0	127,9
Khoảng tin cây 95%	(5,7, 9,6)	(129,0, 267,1)	NE**	(112,4, 147,8)
<b>DENV-4</b>				
GMT	7,4	229,6	5,0	137,4
Khoảng tin cây 95%	(5,5, 9,9)	(150,0, 351,3)	NE**	(121,9, 155,0)

N: số đối tượng được đánh giá; DENV: virus Dengue (Dengue virus); GMT: hiệu giá trung bình hình học (Geometric Mean Titre); CI: khoảng tin cậy (confidence interval); NE: không ước tính được (not estimated)

\* Dữ liệu gộp từ vắc-xin sốt xuất huyết 4 giá trị lô 1, 2 và 3

\*\* Tất cả các đối tượng đều có giá trị GMT dưới giới hạn dưới của sự phát hiện (LLOD) (10), do đó được báo cáo là 5 và không có giá trị khoảng tin cậy (CI)

Bác cầu về hiệu quả dựa trên dữ liệu về tính sinh miễn dịch và kết quả từ phân tích về sự không thua kém, so sánh GMT sau khi tiêm chủng ở nhóm đối tượng huyết thanh âm tính đối với virus Dengue ban đầu là DEN-301 và DEN-304 (**Bảng 8**). Sự bảo vệ chống lại bệnh sốt xuất huyết được dự kiến ở người lớn mặc dù mức độ hiệu quả thực tế so với mức độ quan sát được ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa được biết.

**Bảng 8: Tỷ lệ GMT giữa các đối tượng huyết thanh âm tính đối với virus Dengue ban đầu trong các nghiên cứu DEN-301 (từ 4-16 tuổi) và DEN-304 (từ 18-60 tuổi) (Nhóm phân tích theo đề cương nghiên cứu về tính sinh miễn dịch)**

Tỷ lệ GMT* (khoảng tin cây 95%)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1 tháng sau liều thứ 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 tháng sau liều thứ 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: virus Dengue (Dengue virus); GMT: hiệu giá trung bình hình học (Geometric Mean Titre); CI:



khoảng tin cậy (confidence interval); m: tháng (month)

\* Không thua kém: giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% dưới 2,0.

### Sự tồn tại lâu dài của kháng thể

Sự tồn tại lâu dài của các kháng thể trung hòa đã được thể hiện trong nghiên cứu DEN-301, với hiệu giá vẫn cao hơn mức trước khi tiêm chủng đối với cả 4 tuýp huyết thanh, lên đến 51 tháng sau liều đầu tiên.

### **4.2 Đặc tính dược động học**

Chưa có nghiên cứu dược động học nào được thực hiện với Qdenga®.

### **4.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào đối với người dựa trên các nghiên cứu thường quy về độc tính liều đơn, sự dung nạp tại chỗ, độc tính liều lặp lại, độc tính đối với sinh sản và phát triển. Trong nghiên cứu về sự phân bố và phát tán vắc-xin, không có sự phát tán RNA của Qdenga® trong phân và nước tiểu, xác nhận nguy cơ thấp đối với việc phát tán vắc-xin ra môi trường hoặc lây truyền từ người được tiêm vắc-xin. Một nghiên cứu về độc hại thần kinh cho thấy Qdenga® không gây độc hại thần kinh.

Mặc dù không có mối nguy hiểm liên quan nào được xác định, nhưng tính xác đáng của các nghiên cứu về độc tính đối với sinh sản còn hạn chế, vì thỏ không dễ bị nhiễm virus Dengue.

## **5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC**

### **5.1 Danh mục tá dược**

#### Bột:

$\alpha,\alpha$ -Trehalose dihydrate

Poloxamer 407

Albumin huyết thanh người

Kali dihydro phosphate

Dinatri hydro phosphate

Kali chloride

Natri chloride

#### Dung môi:

Natri chloride

Nước pha tiêm

### **5.2 Tương kỵ**

Khi không có nghiên cứu về sự tương hợp, không được trộn lẫn vắc-xin này với các vắc-xin khác hoặc thuốc khác ngoại trừ dung môi được cung cấp.

### **5.3 Hạn dùng**

18 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sau khi hoàn nguyên với dung môi được cung cấp, Qdenga® nên được sử dụng ngay.

Nếu không dùng ngay, Qdenga® phải được sử dụng trong vòng 2 giờ.

Độ ổn định về lý hóa trong khi sử dụng đã được chứng minh trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng (lên đến 32,5°C) kể từ thời điểm hoàn nguyên lọ vắc-xin. Sau khoảng thời gian này, vắc-xin phải được loại bỏ. Không được trả Qdenga® trở lại vào tủ lạnh.

Theo quan điểm vi sinh học, Qdenga® cần được sử dụng ngay. Nếu không dùng ngay, thời gian bảo quản và điều kiện bảo quản trong khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng.

#### **5.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản**

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C – 8°C). Không để đông lạnh.

Bảo quản trong bao bì gốc.

Về điều kiện bảo quản sau khi hoàn nguyên Qdenga®, xem phần 5.3.

#### **5.5 Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói**

##### **Qdenga® Bột và dung môi pha dung dịch tiêm:**

- Bột (1 liều) trong lọ thủy tinh (thủy tinh loại I), với nút chặn (cao su butyl) và lớp niêm phong bằng nhôm với nắp lật bằng nhựa màu xanh lá cây + 0,5 ml dung môi (1 liều) trong lọ thủy tinh (thủy tinh loại I), với nút chặn (cao su bromobutyl) và lớp niêm phong bằng nhôm với nắp lật bằng nhựa màu tím.

Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ hoặc 10 lọ.

##### **Qdenga® Bột và dung môi pha dung dịch tiêm trong ống tiêm đóng sẵn dung môi:**

- Bột (1 liều) trong lọ (thủy tinh loại I), với nút chặn (cao su butyl) và lớp niêm phong bằng nhôm với nắp lật bằng nhựa màu xanh lá cây + 0,5 ml dung môi (1 liều) trong ống tiêm đóng sẵn dung môi (thủy tinh loại I), với nút chặn pittông (bromobutyl) và nắp tip (polypropylene), với 2 kim tiêm riêng .

Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ hoặc 5 lọ

- Bột (1 liều) trong lọ (thủy tinh loại I), với nút chặn (cao su butyl) và lớp niêm phong bằng nhôm với nắp lật bằng nhựa màu xanh lá cây + 0,5 ml dung môi (1 liều) trong ống tiêm đóng sẵn dung môi (thủy tinh loại I), với nút chặn pittông (bromobutyl) và nắp tip (polypropylene), không có kim tiêm.

Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ hoặc 5 lọ.

#### **5.6 Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và xử lý khác**

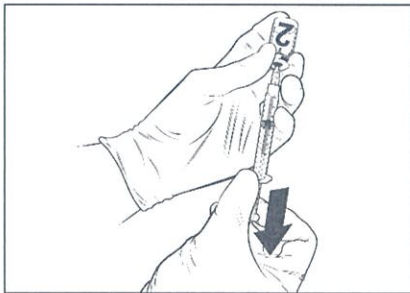
##### Hướng dẫn hoàn nguyên vắc-xin với dung môi có trong lọ

Qdenga® là loại vắc-xin gồm 2 thành phần, bao gồm 1 lọ chứa vắc-xin đông khô và 1 lọ chứa dung môi. Vắc-xin đông khô phải được hoàn nguyên bằng dung môi trước khi dùng.

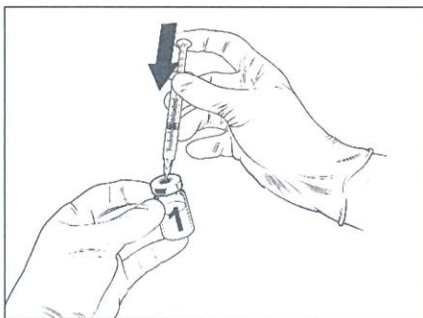
Chỉ sử dụng ống tiêm vô khuẩn để hoàn nguyên và tiêm Qdenga®. Không được trộn Qdenga® với các vắc-xin khác trong cùng một ống tiêm.

Để hoàn nguyên Qdenga®, chỉ sử dụng dung môi (dung dịch natri chloride 0,22%) được cung cấp cùng với vắc-xin vì nó không có chất bảo quản hoặc các chất kháng virus khác. Cần tránh tiếp xúc với chất bảo quản, chất sát khuẩn, chất tẩy rửa và các chất kháng virus khác vì chúng có thể làm bất hoạt vắc-xin.

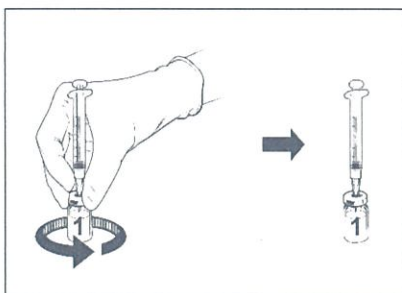
Lấy lọ vắc-xin và lọ dung môi ra khỏi tủ lạnh và đặt ở nhiệt độ phòng trong khoảng 15 phút.



**Lọ dung môi**



**Lọ vắc-xin đông khô**

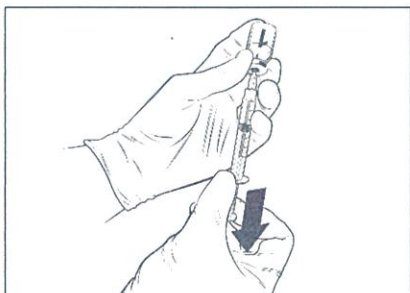


**Vắc-xin đã hoàn nguyên**

- Tháo nắp cả hai lọ và làm sạch bề mặt của nút chặn trên đầu lọ bằng cách sử dụng miếng gạc tẩm cồn.
- Gắn kim vô khuẩn vào ống tiêm vô khuẩn 1 ml và đâm kim vào lọ dung môi. Kim được khuyến dùng là 23G.
- Từ từ ấn pittông xuống hoàn toàn.
- Lật ngược lọ, rút toàn bộ lượng chứa bên trong lọ và tiếp tục kéo pittông ra đến 0,75 ml. Một bọt khí nên được nhìn thấy bên trong ống tiêm.
- Xoay ngược ống tiêm để đưa bọt khí trở lại pittông.
- Đâm kim của cụm ống tiêm vào lọ vắc-xin đông khô.
- Hướng dòng chảy của dung môi về phía thành lọ trong khi từ từ kéo lùi pittông để giảm khả năng hình thành bọt khí.
- Thả ngón tay của bạn ra khỏi pittông và giữ cụm ống tiêm trên một bề mặt phẳng, nhẹ nhàng xoay lọ theo cả hai hướng với cụm ống tiêm có kim được gắn vào.
- **KHÔNG LẮC.** Bọt và bọt khí có thể hình thành trong sản phẩm đã hoàn nguyên
- Để yên lọ và cụm ống tiêm một lúc cho đến khi dung dịch trở nên trong suốt. Quá trình này mất khoảng 30-60 giây.

Sau khi pha, dung dịch thu được phải trong suốt, không màu đến vàng nhạt và về cơ bản

không có các tiểu phân lạ. Loại bỏ vắc-xin nếu có tiểu phân và/hoặc nếu vắc-xin bị đổi màu.



**Vắc-xin đã hoàn nguyên**

- Rút toàn bộ thể tích dung dịch Qdenga® đã pha bằng cùng một ống tiêm cho đến khi một bọt khí xuất hiện trong ống tiêm.
- Lấy cụm ống tiêm có kim ra khỏi lọ.
- Giữ ống tiêm với kim hướng lên trên, gõ nhẹ vào thành của ống tiêm để đưa bọt khí lên trên cùng, loại bỏ kim đi kèm và thay thế bằng kim vô khuẩn mới, đuổi bọt khí cho đến khi một giọt nhỏ chất lỏng hình thành ở đầu kim. Kim được khuyến dùng là 25G 16 mm.
- Qdenga® đã sẵn sàng để dùng bằng cách tiêm dưới da.

Qdenga® nên được sử dụng ngay sau khi hoàn nguyên. Độ ổn định về lý hóa trong khi sử dụng đã được chứng minh trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng (lên đến 32,5°C) kể từ thời điểm hoàn nguyên lọ vắc-xin. Sau khoảng thời gian này, vắc-xin phải được loại bỏ. Không được trả Qdenga® trở lại vào tủ lạnh. Theo quan điểm vi sinh học, Qdenga® cần được sử dụng ngay. Nếu không dùng ngay, thời gian bảo quản và điều kiện bảo quản trong khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng.

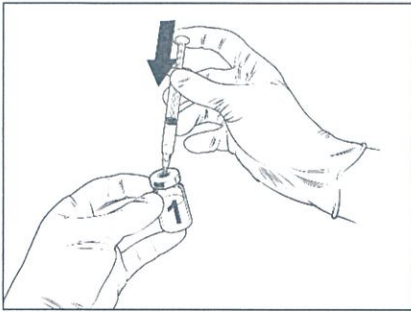
#### Hướng dẫn hoàn nguyên vắc-xin với dung môi có trong ống tiêm đóng sẵn dung môi

Qdenga® là loại vắc-xin gồm 2 thành phần, bao gồm 1 lọ chứa vắc-xin đông khô và dung môi được cung cấp trong ống tiêm đóng sẵn dung môi. Vắc-xin đông khô phải được hoàn nguyên bằng dung môi trước khi dùng.

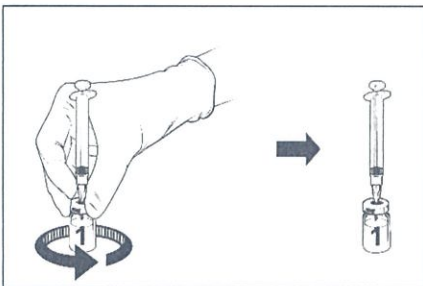
Không được trộn Qdenga® với các vắc-xin khác trong cùng một ống tiêm.

Để hoàn nguyên Qdenga®, chỉ sử dụng dung môi (dung dịch natri chloride 0,22%) trong ống tiêm đóng sẵn dung môi được cung cấp cùng với vắc-xin vì nó không có chất bảo quản hoặc các chất kháng virus khác. Cần tránh tiếp xúc với chất bảo quản, chất sát khuẩn, chất tẩy rửa và các chất kháng virus khác vì chúng có thể làm bất hoạt vắc-xin.

Lấy lọ vắc-xin và ống tiêm đóng sẵn dung môi ra khỏi tủ lạnh và đặt ở nhiệt độ phòng trong khoảng 15 phút.



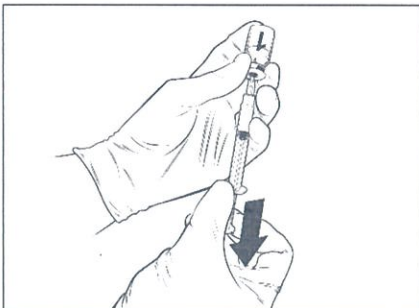
**Lọ vắc-xin đông khô**



**Vắc-xin đã hoàn nguyên**

- Tháo nắp khỏi lọ vắc-xin và làm sạch bề mặt của nút chặn trên đầu lọ bằng cách sử dụng miếng gạc tẩm cồn.
- Gắn kim vô khuẩn vào ống tiêm đóng sẵn dung môi và đâm kim vào lọ vắc-xin. Kim được khuyến dùng là 23G.
- Hướng dòng chảy của dung môi về phía thành lọ trong khi từ từ kéo lùi pittông để giảm khả năng hình thành bọt khí.
- Thả ngón tay của bạn ra khỏi pittông và giữ cụm ống tiêm trên một bề mặt phẳng, nhẹ nhàng xoay lọ theo cả hai hướng với cụm ống tiêm có kim được gắn vào.
- **KHÔNG LẮC.** Bọt và bọt khí có thể hình thành trong sản phẩm đã pha.
- Để yên lọ và cụm ống tiêm một lúc cho đến khi dung dịch trở nên trong suốt. Quá trình này mất khoảng 30-60 giây.

Sau khi hoàn nguyên, dung dịch thu được phải trong suốt, không màu đến vàng nhạt và về cơ bản không có các tiểu phân lạ. Loại bỏ vắc-xin nếu có tiểu phân và/hoặc nếu vắc-xin bị đổi màu.



**Vắc-xin đã hoàn nguyên**

- Rút toàn bộ thể tích dung dịch Qdenga® đã hoàn nguyên bằng cùng một ống tiêm cho đến khi một bọt khí xuất hiện trong ống tiêm.
- Lấy cụm ống tiêm có kim ra khỏi lọ. Giữ ống tiêm với kim hướng lên trên, gõ nhẹ vào thành của ống tiêm để đưa bọt khí lên trên cùng, loại bỏ kim đi kèm và thay thế bằng kim vô khuẩn mới, đuổi bọt khí cho đến khi một giọt nhỏ chất lỏng hình thành ở đầu kim. Kim được khuyến dùng là 25G 16 mm.
- Qdenga® đã sẵn sàng để dùng bằng cách tiêm dưới da.

Qdenga® nên được sử dụng ngay sau khi hoàn nguyên. Độ ổn định về lý hóa trong khi sử dụng đã được chứng minh trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng (lên đến 32,5°C) kể từ thời điểm hoàn nguyên lọ vắc-xin. Sau khoảng thời gian này, vắc-xin phải được loại bỏ. Không được trả Qdenga® trở lại vào tủ lạnh. Theo quan điểm vi sinh học, Qdenga® cần được sử dụng ngay. Nếu không dùng ngay,

thời gian bảo quản và điều kiện bảo quản trong khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng.  
Bất kỳ phần thuốc nào không dùng hoặc vật liệu thải đi phải được loại bỏ theo đúng quy định của địa phương.

## **5.7 Tiêu chuẩn**

Tiêu chuẩn cơ sở

## **6. CƠ SỞ SẢN XUẤT**

*Cơ sở sản xuất và đóng gói sơ cấp:*

### **IDT Biologika GmbH**

Địa chỉ: Am Pharmapark, 06861 Dessau-Rosslau, Germany (Đức)

*Cơ sở đóng gói thứ cấp và xuất xưởng:*

### **Takeda GmbH**

Địa chỉ: Production Site Singen, Robert-Bosch-Str. 8, 78224 Singen, Germany (Đức)

*Cơ sở sản xuất dung môi dạng ống tiêm đóng sẵn*

### **Baxter Pharmaceutical Solutions LLC**

Địa chỉ: 927 S. Curry Pike, Bloomington, IN, 47403, USA (Mỹ)

### **Catalent Belgium S.A.**

Địa chỉ: Font Saint Landry 10, 1120 Brussels, Belgium

*Cơ sở sản xuất dung môi dạng lọ*

### **Takeda GmbH**

Địa chỉ: Production Site Singen, Robert-Bosch-Str. 8, 78224 Singen, Germany (Đức)

*EU SmPC 5 Dec 2022*

