

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dengvaxia polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna tetravalente frente al dengue (virus vivos atenuados).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tras la reconstitución, una dosis (0,5 ml) contiene:

Virus quimérico dengue-fiebre amarilla serotipo 1* 4.5 - 6.0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis** (virus vivos atenuados)	
Virus quimérico dengue-fiebre amarilla serotipo 2* 4.5 - 6.0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis** (virus vivos atenuados)	
Virus quimérico dengue-fiebre amarilla serotipo 3* 4.5 - 6.0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis** (virus vivos atenuados)	
Virus quimérico dengue-fiebre amarilla serotipo 4* 4.5 - 6.0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis** (virus vivos atenuados)	

* Producido en células Vero por tecnología del DNA recombinante. Esta vacuna contiene organismos genéticamente modificados (GMOs).

** DICC₅₀: dosis infecciosa en cultivo celular 50%.

Excipientes con efecto conocido (ver sección 4.4):

Fenilalanina.....	41 microgramos
Sorbitol.....	9,38 miligramos

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Antes de la reconstitución, la vacuna es un polvo liofilizado blanco, homogéneo con posible retracción en la base (puede formar una pastilla con forma de anillo).

El disolvente es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dengvaxia está indicada en la prevención de la enfermedad del dengue causada por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 6 a 45 años de edad con infección previa por dengue confirmada mediante una prueba de laboratorio (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

El uso de Dengvaxia debe estar de acuerdo a las recomendaciones oficiales locales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Niños y adultos de 6 a 45 años de edad

La pauta de vacunación consiste en 3 inyecciones de una dosis reconstituida (0,5 ml) administrada en intervalos de 6 meses.

Dosis de refuerzo

No se ha establecido el valor añadido de la(s) dosis de refuerzo ni el momento adecuado para su administración. Los datos actualmente disponibles se incluyen en la sección 5.1.

Población pediátrica de menos de 6 años de edad

Dengvaxia no se debe administrar a niños menores de 6 años de edad (ver secciones 4.4 y 4.8). No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 6 años (ver secciones 4.8 y 5.1).

Forma de administración

Dengvaxia sólo se debe administrar a personas con una infección previa por dengue. La infección previa por dengue se debe confirmar mediante una prueba de laboratorio, bien documentada en la historia clínica o realizada antes de la vacunación (ver sección 4.4).

La vacuna se debe administrar por vía subcutánea (SC) preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo.

No administrar mediante inyección intravascular.

Para consultar las instrucciones de reconstitución de Dengvaxia antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o tras la administración previa de Dengvaxia o una vacuna que contenga los mismos componentes.
- Personas con inmunodeficiencia adquirida o congénita mediada por células, incluidos tratamientos inmunosupresores, como quimioterapia o dosis altas de corticoesteroides sistémicos (ej. 20 mg o 2 mg/kg de prednisona durante 2 semanas o más) administrados durante las 4 semanas previas a la vacunación.
- Personas con infección sintomática por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con infección asintomática por VIH cuando esté acompañada de evidencias de deterioro de la función inmunitaria.
- Mujeres embarazadas (ver sección 4.6).
- Mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

En caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna, debe haber siempre un tratamiento y una supervisión médica adecuados.

Los tapones de las jeringas precargadas contienen un derivado del látex de caucho natural, que puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Enfermedad concurrente

La administración de Dengvaxia se debe posponer en individuos que sufran una enfermedad febril de moderada a grave o enfermedad aguda.

Síncope

El síncope (desmayo) puede producirse después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con una aguja. Se deben establecer procedimientos para evitar lesiones por caída y para gestionar las reacciones sincopales.

Prueba previa a la vacunación contra el dengue

No se debe vacunar a las personas que no se han infectado previamente por el virus del dengue ya que se ha observado un riesgo aumentado de hospitalización por dengue y por dengue clínicamente grave durante el seguimiento a largo plazo de los ensayos clínicos pivotaes en estos individuos vacunados no infectados previamente (ver sección 4.8).

En ausencia de infección previa documentada por virus del dengue, la infección previa por dengue debe ser confirmada mediante pruebas de laboratorio previas a la vacunación (ver sección 4.2). Para evitar la vacunación de falsos positivos, sólo se deben utilizar ensayos con un funcionamiento adecuado en términos de especificidad y reactividad cruzada basada en la epidemiología local de la enfermedad, de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

En las zonas no endémicas o en los entornos de baja transmisión, el uso de la vacuna se debe limitar a las personas que tienen una alta probabilidad de exposición futura al dengue.

Cuanto menor sea la proporción de individuos realmente seropositivos, mayor será el riesgo de falsos seropositivos con cualquier prueba de laboratorio utilizada para determinar el estado serológico respecto al dengue. Por lo tanto, las pruebas de laboratorio previas a la vacunación y la vacunación se deben limitar a los individuos con una alta probabilidad de infección por dengue en el pasado (p.ej. individuos que vivieron antes o tuvieron una estancia recurrente en zonas endémicas). El objetivo es minimizar el riesgo de un resultado falso positivo.

Poblaciones especiales

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante al menos un mes después de cada dosis (ver sección 4.6).

Viajeros

No hay datos clínicos que respalden la vacunación de personas que viven en zonas no endémicas con baja probabilidad de haber sufrido una infección por dengue en el pasado y que sólo viajan ocasionalmente a zonas endémicas, por lo que no se recomienda la vacunación de estas personas.

Protección

Es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora con Dengvaxia en todos los vacunados. Se recomienda continuar con las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquitos después de la vacunación.

Dengvaxia contiene fenilalanina, sodio y sorbitol

Dengvaxia contiene 41 microgramos de fenilalanina en cada dosis de 0,5 ml. La fenilalanina puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

Dengvaxia contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 0,5 ml, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Dengvaxia contiene 9,38 miligramos de sorbitol en cada dosis de 0,5 ml.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Para pacientes que reciben tratamiento con inmunoglobulinas o hemoderivados que contienen inmunoglobulinas, tales como sangre o plasma, se recomienda esperar al menos 6 semanas, y preferiblemente 3 meses, después del final del tratamiento antes de la administración de Dengvaxia, para evitar la neutralización de los virus atenuados contenidos en la vacuna.

Dengvaxia no se debe administrar a sujetos que han recibido tratamientos inmunosupresores tales como quimioterapia o altas dosis de corticosteroides sistémicos en las 4 semanas previas a la vacunación (ver sección 4.3).

Uso con otras vacunas

Dengvaxia se ha evaluado en un estudio clínico sobre la administración concomitante con Tdap (toxoides tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna contra la tos ferina acelular adsorbida) (629 sujetos seropositivos al dengue desde el inicio, de 9 a 60 años de edad). Se logró la no inferioridad de la respuesta inmune humoral a todos los antígenos de Tdap provocada por la dosis de refuerzo de Tdap administrada concomitantemente con la primera dosis de Dengvaxia en comparación con la administración secuencial, cuando se midió 28 días después de la dosis de refuerzo de Tdap en sujetos seropositivos al dengue. En los sujetos seropositivos al dengue, la primera dosis de Dengvaxia indujo una respuesta inmunitaria similar (en términos de medias geométricas de los títulos de anticuerpos [GMTs, por sus siglas en inglés] y tasas de seropositividad) frente a los 4 serotipos del dengue en los grupos de administración concomitante y secuencial.

Dengvaxia se ha evaluado en dos estudios clínicos con vacunas bivalentes y tetravalentes contra el VPH (vacuna contra el virus del papiloma humano, recombinante) (305 sujetos seropositivos al dengue al inicio del estudio, de 9 a 14 años de edad y 197 sujetos seropositivos al dengue al inicio del estudio, de 9 a 13 años de edad). La no inferioridad de la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas bivalentes y tetravalentes contra el VPH / Dengvaxia a los 28 días de la última inyección no se pudo evaluar porque el número de sujetos evaluables era limitado. Los análisis de inmunogenicidad en el grupo de administración concomitante y en el grupo de administración secuencial fueron sólo descriptivos.

La vacuna bivalente contra el VPH mostró GMTs similares en los grupos de administración concomitante y secuencial y los ratios de GMT entre los grupos (administración concomitante/secuencial) fueron cercanos a 1 tanto para el VPH-16 como para el VPH-18. Los ratios

GMT entre grupos (administración concomitante/secuencial) fueron cercanos a 1 para los 4 serotipos de dengue.

Para el VPH tetravalente, los ratios GMT entre grupos (administración concomitante/secuencial) fueron cercanos a 1 para el VPH-6, y alrededor de 0,80 para el VPH-11, VPH-16 y VPH-18. Los ratios de GMTs entre grupos (administración concomitante/secuencial) fueron cercanos a 1 para los serotipos 1 y 4, y cercanos a 0,80 para los serotipos 2 y 3.

Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones.

En ninguno de estos estudios se observó un aumento de la tasa de reactogenicidad o un cambio en el perfil de seguridad de las vacunas cuando se administraron las vacunas Tdap o VPH de forma concomitante con Dengvaxia.

Si Dengvaxia se debe administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas se deben administrar siempre en lugares de inyección diferentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Hay datos limitados relativos al uso de Dengvaxia en mujeres embarazadas. Estos datos no son suficientes para concluir que no existen efectos posibles de Dengvaxia sobre el embarazo, desarrollo embrio-fetal, parto o desarrollo postnatal.

Dengvaxia es una vacuna viva atenuada, por lo tanto está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante al menos un mes después de la administración de cada dosis.

Lactancia

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la lactancia.

Existe una experiencia muy limitada sobre la excreción del virus del dengue en la leche materna. Considerando también que Dengvaxia es una vacuna viva, atenuada y que hay una experiencia muy limitada a partir de datos poscomercialización con Dengvaxia en mujeres en periodo de lactancia, la vacuna está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se ha realizado estudios específicos para la fertilidad.

Los estudios en animales no sugieren ningún efecto perjudicial con respecto a la fertilidad femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dengvaxia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones notificadas con mayor frecuencia, en sujetos de 6 a 45 años de edad, con independencia del estado serológico del dengue antes de la vacunación, fueron cefalea (51 %), dolor en la zona de inyección (49 %), malestar general (41 %), mialgia (41 %), astenia (32 %) y fiebre (14 %).

Las reacciones adversas se produjeron en los 3 días posteriores a la vacunación, excepto la fiebre, que apareció en los 14 días posteriores a la inyección. Por lo general, las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración (de 0 a 3 días).

Las reacciones adversas sistémicas tendieron a ser menos frecuentes después de la segunda y tercera inyección de Dengvaxia comparado con la primera inyección.

Se han notificado de forma muy rara reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas.

En general, se observaron las mismas reacciones adversas, pero en frecuencias más bajas en sujetos seropositivos para dengue.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Las reacciones adversas acumuladas en los 28 días posteriores a cualquier inyección durante los estudios clínicos de los 6 a los 45 años de edad, en un subgrupo en el que se ha evaluado la reactogenicidad de 1.492 adultos y 4.434 niños, y las reacciones adversas observadas durante el uso comercial se presentan en la **Tabla 1** para niños de 6 a 17 años de edad y en la **Tabla 2** para adultos de 18 a 45 años de edad.

Tabla 1: Reacciones adversas recogidas durante los estudios clínicos y notificadas durante el uso comercial en niños (de 6 a 17 años de edad)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Acontecimientos adversos
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infección del tracto respiratorio superior
	Rara	Nasofaringitis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy rara	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Rara	Mareo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Rinorrea Dolor orofaríngeo Tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Vómitos
	Rara	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Rara	Erupción Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgia
	Rara	Dolor de cuello
Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración	Muy frecuente	Malestar general Astenia Fiebre Reacciones en la zona de inyección (dolor, eritema)
	Frecuente	Hinchazón en la zona de inyección
	Poco frecuente	Reacciones en la zona de inyección (, prurito, induración, hemorragia, hematoma)
	Rara	Escalofríos

* Reacciones adversas de notificación espontánea.

Tabla 2: Reacciones adversas recogidas durante los estudios clínicos y notificadas durante el uso comercial en adultos (de 18 a 45 años de edad)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Acontecimientos adversos
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	Poco frecuente	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Muy rara	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Dolor orofaríngeo Tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Náuseas Vómitos Boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgia
	Poco frecuente	Dolor de cuello Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración	Muy frecuente	Dolor en la zona de inyección Malestar general Astenia
	Frecuente	Fiebre Reacciones en la zona de inyección (eritema, hematoma, hinchazón, prurito)
	Poco frecuente	Reacciones en la zona de inyección (induración, calor) Fatiga Escalofríos
	Rara	Hemorragia en la zona de inyección

* Reacciones adversas de notificación espontánea.

Hospitalizaciones y/o dengue clínicamente grave en el seguimiento de seguridad a largo plazo

En un análisis exploratorio del seguimiento a largo plazo desde la primera inyección en tres estudios de eficacia, se ha observado un riesgo incrementado de hospitalización por dengue, incluido el dengue clínicamente grave (en su mayoría, Fiebre Hemorrágica por Dengue de grado 1 o 2 [OMS 1997]) en sujetos vacunados sin infección previa por dengue. Los datos obtenidos en los ensayos clínicos pivotaes muestran que durante un periodo de 6 años, en sujetos sin infección previa por dengue, el riesgo de dengue grave se incrementa en sujetos de 6 a 16 años de edad vacunados con Dengvaxia comparado con sujetos no vacunados en el mismo grupo de edad. Las estimaciones del análisis a largo plazo sugieren que la aparición de un riesgo mayor se produjo principalmente durante el tercer año, tras la primera inyección. Durante los 6 años de seguimiento desde la primera inyección, no se observó este aumento del riesgo en personas con infección previa por el virus del dengue (ver sección 5.1).

Población pediátrica

Datos pediátricos en sujetos de 6 a 17 años de edad

En la población pediátrica, se ha observado fiebre y eritema en la zona de la inyección con una mayor frecuencia (muy frecuente) respecto a los adultos (frecuente).

Solo se notificó urticaria (rara) en sujetos de 6 a 17 años de edad (ningún caso en adultos).

Datos pediátricos en sujetos menores de 6 años de edad, es decir, fuera de la indicación de edad

El subgrupo en el que se evalúa la reactogenicidad en sujetos menores de 6 años de edad incluye a 2.192 sujetos distribuidos de la manera siguiente: 1.287 sujetos menores de 2 años de edad y 905 sujetos de entre 2 y 5 años de edad.

En sujetos de 2 a 5 años de edad, comparado con los sujetos mayores de 6 años de edad, se notificaron con mayor frecuencia casos de hinchazón en la zona de inyección (frecuencia: muy frecuente) y se notificaron acontecimientos adversos adicionales (frecuencia: poco frecuente): erupción maculopapular y apetito disminuido.

En sujetos de 2 a 5 años de edad, sin infección previa por dengue, los datos de seguimiento de la seguridad a largo plazo mostraron un mayor riesgo de casos de dengue que precisó hospitalización, incluido el dengue clínicamente grave en sujetos vacunados comparado con sujetos no vacunados (ver sección 4.4).

En sujetos menores de 2 años de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia después de cualquier inyección de Dengvaxia fueron fiebre, irritabilidad, apetito disminuido, llanto anormal y dolor a la presión en la zona de inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, vacunas víricas, código ATC: J07BX/No asignado aún

Mecanismo de acción

Dengvaxia contiene virus vivos atenuados. Tras la administración, los virus se replican a nivel local e inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y respuesta inmune celular frente a los cuatro serotipos de virus del dengue (ver los datos detallados a continuación, subsección de Inmunogenicidad).

Eficacia clínica

La eficacia clínica de Dengvaxia se evaluó en 3 estudios: un estudio de apoyo fase IIb de eficacia (CYD23) en Tailandia y 2 estudios pivotaes a gran escala fase III de eficacia: CYD14 en Asia

(Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia, Vietnam) y CYD15 en Latinoamérica (Brasil, Colombia, Honduras, México, Puerto Rico).

En el estudio fase IIb, un total de 4.002 sujetos de entre 4 y 11 años de edad fueron aleatorizados para recibir Dengvaxia o un control, con independencia de la infección previa por dengue. De estos sujetos, 3.285 sujetos tenían entre 6 y 11 años de edad (2.184 en el grupo vacunado y 1.101 en el grupo control).

En los dos estudios pivotaes fase III (CYD14 y CYD15), un total de aproximadamente 31.000 sujetos de 2 a 16 años de edad aleatorizados recibieron Dengvaxia o placebo, con independencia de la infección previa por dengue. De estos sujetos, 19.107 sujetos que recibieron Dengvaxia (5.193 sujetos en CYD14 y 13.914 en CYD15) y en 9.538 sujetos que recibieron placebo (2.598 en CYD14 y 6.940 en CYD15) tenían entre 6 y 16 años de edad.

Al comienzo de los ensayos CYD14 y CYD15, la prevalencia de dengue en suero para la población general en los centros de ensayo osciló entre el 52,8 % y el 81,1 % en CYD14 (Asia-Pacífico) y entre el 55,7 % y el 92,7 % en CYD15 (Latinoamérica).

La eficacia se evaluó durante una fase activa de 25 meses, en la que se diseñó un programa de monitorización para maximizar la detección de todos los casos sintomáticos de dengue virológicamente confirmado (DVC) con independencia de la gravedad. La detección activa de los casos sintomáticos de dengue comenzó el día de la primera inyección y duró hasta 13 meses después de la tercera inyección.

Para la variable primaria, la incidencia de casos sintomáticos de DVC que se produjeron durante el periodo de 12 meses desde 28 días después de la tercera inyección se comparó entre el grupo vacunado y el grupo control.

El análisis exploratorio de eficacia de la vacuna de acuerdo al estado serológico del dengue medido a través del ensayo de reducción del 50% de placas por neutralización (PRNT50) al inicio (antes de la primera inyección) se realizó en el subgrupo de inmunogenicidad de 2.000 sujetos en CYD14, otros 2.000 en CYD15 y 300 sujetos en CYD23. De los 2.580 sujetos de 6 a 16 años de edad en este subgrupo (el 80%, aproximadamente) que eran seropositivos al dengue al inicio, 1.729 sujetos recibieron la vacuna (656 sujetos en CYD14 y 1.073 en CYD15) y 851 sujetos recibieron placebo (339 en CYD14 y 512 en CYD15) (ver también la subsección Inmunogenicidad).

Datos de eficacia clínica en sujetos de 6 a 16 años de edad en zonas endémicas y cualquier estado serológico inicial

Los resultados de la Eficacia de la Vacuna (EV) en relación con la variable primaria (casos sintomáticos de DVC que se produjeron durante el período de 25 meses después de la primera dosis) en sujetos de 6 a 16 años de edad (de cualquier estado serológico inicial) se muestran en la **Tabla 3** para los estudios CYD14, CYD15 y CYD23.

Tabla 3: EV frente a los casos sintomáticos de DVC durante el periodo de 25 meses después de la primera dosis debido a cualquiera de los 4 serotipos en sujetos de 6 a 16 años de edad (cualquier estado serológico inicial).

	CYD14		CYD15		CYD23		Datos agrupados CYD14 + CYD15		Datos agrupados** CYD14 + CYD15 + CYD23	
	Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control
Casos/pers onas-año	166/10352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/218 4	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
EV% (IC del 95 %)	63,3 (54,9; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

N: número de sujetos por estudio.

Casos: número de sujetos con al menos un episodio sintomático de dengue virológicamente confirmado en el periodo considerado.

Años-persona: suma de tiempo en riesgo (en años) para los sujetos durante el periodo del estudio.

IC: intervalo de confianza.

** Los resultados agrupados de CYD14, 15 y 23 se necesitan interpretar de manera cuidadosa debido a las diferencias en la prueba que confirma el dengue y a la definición de enfermedad febril aguda entre CYD14/15 y CYD23.

En sujetos de 6 a 16 años de edad, la eficacia de Dengvaxia frente a los casos sintomáticos de Dengue Virológicamente Confirmado (DVC) debido a cualquiera de los 4 serotipos se demostró en los tres estudios, CYD14, CYD15 y CYD23 (ver **Tabla 3**).

Datos de eficacia clínica para sujetos de 6 a 16 años de edad en zonas endémicas, dengue seropositivos al inicio

EV contra casos sintomáticos de DVC en sujetos de 6 a 16 años de edad

Los resultados de la Eficacia de la Vacuna (EV) en relación al análisis exploratorio de los casos sintomáticos de DVC que se produjeron durante el periodo de 25 meses después de la primera dosis en sujetos de 6 a 16 años de edad, seropositivos al inicio, se muestran en la **Tabla 4** para el subgrupo de inmunogenicidad en los estudios CYD14, CYD15 y CYD23.

Tabla 4: EV frente a casos DVC sintomáticos durante el periodo de 25 meses después de la primera dosis debido a cualquiera de los 4 serotipos en sujetos de 6 a 16 años de edad (seropositivos a dengue al inicio)

	CYD14		CYD15		CYD23		Datos agrupados CYD14+CYD15		Datos agrupados* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Grupo vacunad o	Grupo contro l	Grupo vacunad o	Grupo contro l	Grupo vacunad o	Grupo contro l	Grupo de vacunad o	Grupocontro l	Grupo de vacunad o	Grupo contro l
Casos / personas -año	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
EV % (IC del 95%)	75,6 (49,6 ; 88,8)		83,7 (62,2 ; 93,7)		81,6 (-12,6 ; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

N: número de sujetos por estudio.

Casos: número de sujetos con al menos un episodio sintomático de dengue virológicamente confirmado en el periodo considerado.

Años-persona: suma de tiempo en riesgo (en años) para los sujetos durante el periodo del estudio.

IC: intervalo de confianza.

* Los resultados agrupados de CYD14, 15 y 23 necesitan interpretarse con cautela debido a las diferencias en la prueba confirmatoria de dengue y a la definición de enfermedad febril aguda entre CYD14/15 y CYD23.

Los cuatro serotipos contribuyeron a la eficacia global de la vacuna (EV). Los datos son limitados porque el estado inmunitario de referencia se recogió inicialmente en un subconjunto limitado de sujetos. La EV contra la DVC sintomática debida al serotipo 1 [76,8 (46,1; 90,0)] y al serotipo 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] tiende a ser menor en comparación con los serotipos 3 [89,6 (63,7; 97,0)] y 4 [96,5 (73,4; 99,5)] durante el periodo de 25 meses después de la primera dosis, para los sujetos de 6 a 16 años que son seropositivos al inicio (subconjunto de inmunogenicidad de los estudios CYD14, CYD15 y CYD23).

La eficacia tiende a ser ligeramente inferior en los 6-8 años de edad en comparación con los niños de 9-16 años.

EV contra los casos de DVC hospitalizados y graves en sujetos de 6 a 16 años de edad

En sujetos de 6 a 16 años de edad, seropositivos al inicio (subgrupo de inmunogenicidad), durante el periodo de 25 meses después de la primera inyección se notificaron dos casos DVC clínicamente graves en CYD14 y otro caso en CYD15 después de la primera inyección en el grupo control frente a ninguno en el grupo vacunado. Se notificaron ocho casos de DVC hospitalizados en CYD14 en el grupo control frente a uno en el grupo vacunado y dos casos de DVC hospitalizados en CYD15 en el grupo control frente a ninguno en el grupo vacunado. Estos datos no son concluyentes debido al bajo número de casos en el subgrupo de inmunogenicidad.

La eficacia se evaluó en zonas de endemia moderada-alta. La magnitud de la protección no se puede extrapolar a otras situaciones epidemiológicas.

Datos de eficacia clínica para sujetos de 17 a 45 años de edad en zonas endémicas

No se han llevado a cabo estudios de eficacia clínica en sujetos de 17 a 45 años de edad de zonas endémicas. La eficacia clínica de la vacuna se basa en la extrapolación de datos de inmunogenicidad (ver a continuación, sección *Datos de inmunogenicidad para sujetos de 18 a 45 años de edad en zonas endémicas*).

Protección a largo plazo

Los datos limitados sugieren una tendencia a la disminución de la eficacia con el tiempo. Durante los dos últimos años de seguimiento (años 5 y 6) después de la dosis inicial, la eficacia de la vacuna frente a la DVC sintomática (subconjunto de inmunogenicidad, agrupación de CYD14+CYD15) fue del 14,6% (IC del 95%: -74,7; 58,3) en sujetos de 6 a 16 años con infección previa por dengue. La persistencia de la eficacia puede variar según las situaciones epidemiológicas.

Inmunogenicidad

No se ha establecido una correlación inmunológica de protección. Durante el desarrollo clínico se recogieron datos de inmunogenicidad en un total de 7.262 sujetos de 9 meses a 60 años de edad que recibieron al menos una inyección de la vacuna.

Entre estos sujetos, un total de 3.498 sujetos de 6 a 45 años de edad de zonas endémicas e inmunes al dengue recibieron al menos una inyección de Dengvaxia. La mayoría de los sujetos tenían de 6 a 17 años de edad (n = 2.836).

Durante el desarrollo clínico, se midieron los títulos de anticuerpos neutralizantes para cada serotipo con el ensayo de reducción del 50% de placas por neutralización (PRNT, por sus siglas en inglés) y se presentaron como medias geométricas de los títulos (GMTs, por sus siglas en inglés).

En las siguientes tablas el estado serológico inicial (antes de la primera inyección) se definió como:

- Dengue seropositivo si el valor de PRNT50 es ≥ 10 [1/dil] (el límite inferior de cuantificación, LIC), respecto a al menos un serotipo.
- Dengue seronegativo si el valor de PRNT50 es <límite inferior de cuantificación respecto a cualquiera de los 4 serotipos.

Datos de inmunogenicidad en sujetos de 6 a 8 años de edad en zonas endémicas

Los GMTs al inicio y a los 28 días después de la dosis 3 en sujetos de 6 a 8 años de edad en CYD14 se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: Inmunogenicidad para sujetos seropositivos al dengue de 6 a 8 años de edad en CYD14 de zonas endémicas

		Serotipo 1		Serotipo 2		Serotipo 3		Serotipo 4	
Estudio	N	Pre-dosis 1 GMT (95%IC)	Post-dosis 3 GMT (95%IC)	Pre-dosis 1 GMT (95%IC)	Post-dosis 3 GMT (95%IC)	Pre-dosis 1 GMT (95%IC)	Post-dosis 3 GMT (95%IC)	Pre-dosis 1 GMT (95%IC)	Post-dosis 3 GMT (95%IC)
CYD14	168	80.8 (57.3; 114)	203 (154; 268)	118 (86.0; 161)	369 (298; 457)	105 (75.5; 145)	316 (244; 411)	48.4 (37.2; 63.0)	175 (145; 211)

N: número de sujetos con título de anticuerpos disponible para la variable pertinente

Los sujetos seropositivos al dengue son sujetos con títulos superiores o iguales al LLOQ contra al menos un serotipo de dengue en la línea de base

IC: Índice de confianza

CYD14: Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia, Vietnam.

Datos de inmunogenicidad para sujetos de 9 a 17 años de edad en zonas endémicas

Los GMTs al inicio y 28 días después de la tercera dosis en sujetos de 9 a 16 años de edad en CYD14 y CYD15 se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Inmunogenicidad para los sujetos dengue seropositivos de 9 a 16 años de edad en CYD14 y CYD15 de zonas endémicas

Estudio	N	Serotipo 1		Serotipo 2		Serotipo 3		Serotipo 4	
		GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)	GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)	GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)	GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)
CYD 14	485	167 (138-202)	437 (373-511)	319 (274-373)	793 (704-892)	160 (135-190)	443 (387-507)	83,8 (72,0-97,6)	272 (245-302)
CYD 15	1.048	278 (247-313)	703 (634-781)	306 (277-338)	860 (796-930)	261 (235-289)	762 (699-830)	73,3 (66,6-80,7)	306 (286-328)

N: número de sujetos con título de anticuerpos disponible para el criterio de valoración relevante.

Los sujetos seropositivos para dengue son sujetos con valores por encima o iguales al LIC en relación con al menos un serotipo de dengue al inicio.

IC: intervalo de confianza.

CYD14: Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia, Vietnam.

CYD15: Brasil, Colombia, Honduras, México, Puerto Rico.

Datos de inmunogenicidad para sujetos de 18 a 45 años de edad en zonas endémicas

La inmunogenicidad de la formulación final de la vacuna CYD contra el dengue en adultos de 18 a 45 años de edad en zonas endémicas se evaluó en 3 estudios realizados en la región Asia-Pacífico (CYD22 en Vietnam, CYD28 en Singapur y CYD47 en India).

Los GMTs al inicio y 28 días después de la tercera dosis en sujetos de 18 a 45 años de edad se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Inmunogenicidad para los sujetos de 18 a 45 años de edad de zonas endémicas

Estudio	N	Serotipo 1		Serotipo 2		Serotipo 3		Serotipo 4	
		GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)	GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)	GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)	GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)
CYD22	19	408 (205- 810)	785 (379-1.626)	437 (240-797)	937 (586-1.499)	192 (117-313)	482 (357-651)	86,5 (41,2-182)	387 (253-591)
CYD28	66	59,8 (36,8-97,4)	235 (135-409)	67,1 (40,9-110)	236 (144-387)	48,4 (32,9-71,0)	239 (166-342)	22,1 (14,7-33,4)	211 (155-287)
CYD47	109	324 (236-445)	688 (524-901)	363 (269-490)	644 (509-814)	394 (299-519)	961 (763-1.211)	80,7 (613-106)	413 (331-516)

N: número de sujetos con valor de anticuerpos disponible para el criterio de valoración relevante.

Los sujetos seropositivos para dengue son sujetos con valores por encima o iguales al LIC en relación con al menos un serotipo de dengue al inicio.

IC: intervalo de confianza.

CYD28: país de nivel endémico bajo

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapur; CYD47: India;

La extrapolación de la eficacia se basa en los datos disponibles anteriores y en los resultados globales. Los datos de inmunogenicidad disponibles de estudios en adultos de 18 a 45 años de edad en regiones endémicas muestran que los GMTs posteriores a la tercera inyección en relación con cada serotipo son en general superiores en adultos que en niños y adolescentes en CYD14 y CYD15. Por tanto, se espera una protección en adultos en zonas endémicas aunque se desconoce la magnitud de eficacia actual relativa a la observada en niños y adolescentes.

Persistencia de anticuerpos a largo plazo

Los GMTs persistieron después de la tercera dosis hasta los 5 años en los sujetos de 6 años o más en los estudios CYD14 y CYD15. Al año 5 después de la tercera inyección, los GMTs seguían siendo superiores a las anteriores a la vacunación a pesar de una disminución en los GMTs frente a los 4 serotipos en comparación con los GMTs posteriores a la tercera dosis. Los niveles de GMTs dependen de la edad y del estado serológico del dengue en suero al inicio.

El efecto de una dosis de refuerzo se evaluó en sujetos de 9 a 50 años que vivían en zonas endémicas después de administrar la pauta de 3 dosis (estudios CYD63, CYD64, CYD65). No se observó ningún aumento de los títulos de Ab neutralizantes, o se observó un aumento transitorio moderado, después del refuerzo. El efecto de la dosis de refuerzo fue variable entre los serotipos y los estudios. El motivo del efecto ausente/limitado del refuerzo con Dengvaxia sigue sin entenderse en términos de mecanismos e implicaciones clínicas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética con Dengvaxia.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, incluida la evaluación de la tolerancia local, y un programa de toxicología para la reproducción y el desarrollo. No se detectó excreción de ARN de Dengvaxia en un estudio de distribución y eliminación, por lo que no existe riesgo de diseminación al medio ambiente ni de transmisión por parte de los sujetos vacunados. En un estudio de neurovirulencia se observa que la vacuna CYD contra el dengue no es neurotóxica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Aminoácidos esenciales, incluido fenilalanina

Aminoácidos no esenciales

Arginina hidrocloreto

Sacarosa

Trehalosa dihidrato

Sorbitol (E420)

Trometamol

Urea

Ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Disolvente:

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Dengvaxia no debe mezclarse con otras vacunas o medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras la reconstitución con el disolvente, Dengvaxia se debe administrar inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución de Dengvaxia, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- Polvo (1 dosis) en vial (vidrio tipo I) con un tapón (halobutilo) y un tapón de tipo flip-off (aluminio, polipropileno) + 0,5 ml de disolvente en jeringa precargada (vidrio tipo I), con un tapón del émbolo (halobutilo) y un tapón en el extremo (elastómero) con 2 agujas separadas.

Tamaño de envase de 1 o 10.

- Polvo (1 dosis) en vial (vidrio tipo I) con un tapón (halobutilo) y una cápsula flip-off (aluminio, polipropileno) + 0,5 ml de disolvente en jeringa precargada (vidrio tipo I), con un tapón del émbolo (halobutilo) y un tapón en el extremo (elastómero).

Tamaño de envase de 1 o 10.

Contiene un derivado de látex de caucho natural (goma de látex) en el tapón en el extremo de la jeringa precargada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe evitar el contacto con desinfectantes ya que pueden inactivar los virus de la vacuna.

Dengvaxia se debe reconstituir antes de la administración.

Dengvaxia se reconstituye pasando todo el disolvente (solución de cloruro de sodio al 0,4%) contenido en la jeringa precargada con una etiqueta azul al vial de polvo liofilizado con un tapón flip-off verde amarillento.

1. Colocar una aguja estéril en la jeringa precargada para pasar el disolvente. La aguja se debe ajustar firmemente a la jeringa, girándola un cuarto de vuelta.
2. Pasar el contenido completo de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo.
3. Agitar suavemente hasta que el polvo esté completamente disuelto.

Antes de la administración, la suspensión se inspeccionará de forma visual. Tras de la reconstitución, Dengvaxia es un líquido claro, incoloro, con la posible presencia de partículas blancas a traslúcidas (de naturaleza endógena).

Después de la completa disolución, se extraen 0,5 ml de la suspensión reconstituida en la misma jeringa. Para la inyección, se debe incorporar una nueva aguja estéril a la jeringa.

Tras la reconstitución con el disolvente, Dengvaxia se debe utilizar inmediatamente.

La eliminación de la vacuna no utilizada y de todos los materiales que hayan estado en contacto con ella se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1338/001
EU/1/18/1338/002
EU/1/18/1338/003
EU/1/18/1338/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12/Diciembre/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dengvaxia polvo y disolvente para suspensión inyectable en envase multidosis
Vacuna tetravalente frente al dengue (virus vivos atenuados).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tras la reconstitución, una dosis (0,5 ml) contiene:

Virus quimérico dengue-fiebre amarilla serotipo 1* 4.5 - 6.0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis** (virus vivos atenuados)	
Virus quimérico dengue-fiebre amarilla serotipo 2* 4.5 - 6.0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis** (virus vivos atenuados)	
Virus quimérico dengue-fiebre amarilla serotipo 3* 4.5 - 6.0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis** (virus vivos atenuados)	
Virus quimérico dengue-fiebre amarilla serotipo 4* 4.5 - 6.0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis** (virus vivos atenuados)	

* Producido en células Vero por tecnología del DNA recombinante. Esta vacuna contiene organismos genéticamente modificados (GMOs).

** DICC₅₀: dosis infecciosa en cultivo celular 50%.

Excipientes con efecto conocido (ver sección 4.4):

Fenilalanina.....8 microgramos

Sorbitol.....1,76 miligramos

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Antes de la reconstitución, la vacuna es un polvo liofilizado blanco, homogéneo, con posible retracción en la base (puede formar una pastilla con forma de anillo).

El disolvente es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dengvaxia está indicada en la prevención de la enfermedad del dengue causada por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 6 a 45 años de edad con infección previa por dengue confirmada mediante una prueba de laboratorio (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

El uso de Dengvaxia debe estar de acuerdo a las recomendaciones oficiales locales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Niños y adultos de 6 a 45 años de edad

La pauta de vacunación consiste en 3 inyecciones de una dosis reconstituida (0,5 ml) administrada en intervalos de 6 meses.

Dosis de refuerzo

No se ha establecido el valor añadido de la(s) dosis de refuerzo ni el momento adecuado para su administración. Los datos actuales disponibles se incluyen en la sección 5.1.

Población pediátrica de menos de 6 años de edad

Dengvaxia no se debe administrar a niños menores de 6 años de edad (ver secciones 4.4 y 4.8). No se ha confirmado la seguridad y eficacia en niños menores de 6 años de edad (ver secciones 4.8 y 5.1).

Forma de administración

Dengvaxia sólo se debe administrar a personas con una infección previa por dengue. La infección previa por dengue se debe confirmar mediante una prueba de laboratorio, bien documentada en la historia clínica o realizada antes de la vacunación (ver sección 4.4).

La vacuna se debe administrar por vía subcutánea (SC) preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo.

No administrar mediante inyección intravascular.

Para consultar las instrucciones de reconstitución de Dengvaxia antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o tras la administración previa de Dengvaxia o una vacuna que contenga los mismos componentes.
- Personas con inmunodeficiencia adquirida o congénita mediada por células, incluidos tratamientos inmunosupresores como quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos (ej. 20 mg o 2 mg/kg de prednisona durante 2 semanas o más) administrados durante las 4 semanas previas a la vacunación.
- Personas con infección sintomática por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con infección asintomática por VIH cuando esté acompañada de evidencias de deterioro de la función inmunitaria.
- Mujeres embarazadas (ver sección 4.6).
- Mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

En caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna, debe haber siempre un tratamiento y una supervisión médica adecuados.

Enfermedad concurrente

La administración de Dengvaxia se debe posponer en individuos que sufran una enfermedad febril de moderada a grave o enfermedad aguda.

Síncope

El síncope (desmayo) puede producirse después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con una aguja. Se deben establecer procedimientos para evitar lesiones por caída y para gestionar las reacciones sincopales.

Prueba previa a la vacunación contra el dengue

No se debe vacunar a las personas que no se han infectado previamente por el virus del dengue, ya que se ha observado un riesgo aumentado de hospitalización por dengue y por dengue clínicamente grave durante el seguimiento a largo plazo de los ensayos clínicos pivotaes en estos individuos vacunados no infectados previamente (ver sección 4.8).

En ausencia de infección previa documentada por virus del dengue, la infección previa por dengue debe ser confirmada mediante pruebas de laboratorio previas a la vacunación (ver sección 4.2). Para evitar la vacunación de falsos positivos, sólo se deben utilizar ensayos con un funcionamiento adecuado en términos de especificidad y reactividad cruzada basada en la epidemiología local de la enfermedad de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

En las zonas no endémicas o en los entornos de baja transmisión, el uso de la vacuna debe limitarse a las personas que tienen una alta probabilidad de exposición futura al dengue. Cuanto menor sea la proporción de individuos realmente seropositivos, mayor será el riesgo de falsos seropositivos con cualquier prueba de laboratorio utilizada para determinar el estado serológico respecto al dengue. Por lo tanto, las pruebas de laboratorio previas a la vacunación y la vacunación se deben limitar a los individuos con una alta probabilidad de infección por dengue en el pasado (p.ej. individuos que vivieron antes o tuvieron una estancia recurrente en zonas endémicas). El objetivo es minimizar el riesgo de un falso positivo.

Poblaciones especiales

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante al menos un mes después de cada dosis (ver sección 4.6).

Viajeros

No hay datos clínicos que respalden la vacunación de personas que viven en zonas no endémicas con baja probabilidad de haber sufrido una infección por dengue en el pasado y que sólo viajan ocasionalmente a zonas endémicas, por lo que no se recomienda la vacunación de estas personas.

Protección

Es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora con Dengvaxia en todos los vacunados. Se recomienda continuar con las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquitos después de la vacunación.

Dengvaxia contiene fenilalanina, sodio y sorbitol

Dengvaxia contiene 8 microgramos de fenilalanina en cada dosis de 0,5 ml. La fenilalanina puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

Dengvaxia contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Dengvaxia contiene 1,76 miligramos de sorbitol en cada dosis de 0,5 ml.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Para pacientes que reciben tratamiento con inmunoglobulinas o hemoderivados que contienen inmunoglobulinas, tales como sangre o plasma, se recomienda esperar al menos 6 semanas, y preferiblemente 3 meses, después del final del tratamiento antes de la administración de Dengvaxia, para evitar la neutralización de los virus atenuados contenidos en la vacuna.

Dengvaxia no se debe administrar a sujetos que han recibido tratamientos inmunosupresores tales como quimioterapia o altas dosis de corticoesteroides sistémicos en las 4 semanas previas a la vacunación (ver sección 4.3).

Uso con otras vacunas

Dengvaxia se ha evaluado en un estudio clínico sobre la administración concomitante con Tdap (toxoides tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna contra la tos ferina acelular adsorbida) (629 sujetos seropositivos al dengue desde el inicio, de 9 a 60 años de edad). Se logró la no inferioridad de la respuesta inmune humoral a todos los antígenos de Tdap provocada por la dosis de refuerzo de Tdap administrada concomitantemente con la primera dosis de Dengvaxia en comparación con la administración secuencial, cuando se midió 28 días después de la dosis de refuerzo de Tdap en sujetos seropositivos al dengue. En los sujetos seropositivos al dengue, la primera dosis de Dengvaxia indujo una respuesta inmunitaria similar (en términos de medias geométricas de los títulos de anticuerpos [GMTs, por sus siglas en inglés] y tasas de seropositividad) frente a los 4 serotipos del dengue en los grupos de administración concomitante y secuencial.

Dengvaxia se ha evaluado en dos estudios clínicos con vacunas bivalentes y tetravalentes contra el VPH (vacuna contra el virus del papiloma humano, recombinante) (305 sujetos seropositivos al dengue al inicio del estudio, de 9 a 14 años de edad y 197 sujetos seropositivos al dengue al inicio del estudio, de 9 a 13 años de edad). La no inferioridad de la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas bivalentes y tetravalentes contra el VPH / Dengvaxia a los 28 días de la última inyección no se pudo evaluar porque el número de sujetos evaluables era limitado. Los análisis de inmunogenicidad en el grupo de administración concomitante y en el grupo de administración secuencial fueron sólo descriptivos.

La vacuna bivalente contra el VPH mostró GMTs similares en los grupos de administración concomitante y secuencial y los ratios de GMT entre los grupos (administración concomitante/secuencial) fueron cercanos a 1 tanto para el VPH-16 como para el VPH-18. Los ratios GMT entre grupos (administración concomitante/secuencial) fueron cercanos a 1 para los 4 serotipos de dengue.

Para el VPH tetravalente, los ratios GMT entre grupos (administración concomitante/secuencial) fueron cercanos a 1 para el VPH-6, y alrededor de 0,80 para el VPH-11, VPH-16 y VPH-18. Los ratios

de GMTs entre grupos (administración concomitante/secuencial) fueron cercanos a 1 para los serotipos 1 y 4, y cercanos a 0,80 para los serotipos 2 y 3.

Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones.

En ninguno de estos estudios se observó un aumento de la tasa de reactividad o un cambio en el perfil de seguridad de las vacunas cuando se administraron las vacunas Tdap o VPH de forma concomitante con Dengvaxia.

Si Dengvaxia se debe administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas se deben administrar siempre en lugares de inyección diferentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Hay datos limitados relativos al uso de Dengvaxia en mujeres embarazadas. Estos datos no son suficientes para concluir que no existen efectos posibles de Dengvaxia sobre el embarazo, desarrollo embrio-fetal, parto o desarrollo postnatal.

Dengvaxia es una vacuna viva atenuada, por lo tanto está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante al menos un mes después de la administración de cada dosis.

Lactancia

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos o con respecto a la lactancia.

Existe una experiencia muy limitada sobre la excreción del virus del dengue en la leche materna. Considerando también que Dengvaxia es una vacuna viva, atenuada y que hay una experiencia muy limitada a partir de datos poscomercialización con Dengvaxia en mujeres en periodo de lactancia, la vacuna está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se ha realizado estudios específicos para la fertilidad.

Los estudios en animales no sugieren ningún efecto perjudicial con respecto a la fertilidad femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dengvaxia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones notificadas con mayor frecuencia, en sujetos de 6 a 45 años de edad, con independencia del estado serológico del dengue antes de la vacunación, fueron cefalea (51 %), dolor en la zona de inyección (49 %), malestar general (41 %), mialgia (41 %), astenia (32 %) y fiebre (14 %).

Las reacciones adversas se produjeron en los 3 días posteriores a la vacunación, excepto la fiebre, que apareció en los 14 días posteriores a la inyección. Por lo general, las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración (de 0 a 3 días).

Las reacciones adversas sistémicas tendieron a ser menos frecuentes después de la segunda y tercera inyección de Dengvaxia comparado con la primera inyección.

Se han notificado de forma muy rara reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas.

En general, se observaron las mismas reacciones adversas pero en frecuencias más bajas en sujetos seropositivos para dengue.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Las reacciones adversas acumuladas en los 28 días posteriores a cualquier inyección durante los estudios clínicos de los 6 a los 45 años de edad, en un subgrupo en el que se ha evaluado la reactogenicidad de 1.492 adultos y 4.434 niños, y las reacciones adversas observadas durante el uso comercial se presentan en la **Tabla 1** para niños de 6 a 17 años de edad y en la **Tabla 2** para adultos de 18 a 45 años de edad.

Tabla 1: Reacciones adversas recogidas durante los estudios clínicos y notificadas durante el uso comercial en niños (de 6 a 17 años de edad)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Acontecimientos adversos
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infección del tracto respiratorio superior
	Rara	Nasofaringitis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy rara	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Rara	Mareo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Rinorrea Tos Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Vómitos
	Rara	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara	Erupción Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgia
	Rara	Dolor de cuello
Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración	Muy frecuente	Malestar general Astenia Fiebre Reacciones en la zona de inyección (dolor, eritema)
	Frecuente	Hinchazón en la zona de inyección
	Poco frecuente	Reacciones en la zona de inyección (prurito, induración, hemorragia, hematoma)
	Rara	Escalofríos

* Reacciones adversas de notificación espontánea.

Tabla 2: Reacciones adversas recogidas durante los estudios clínicos y notificadas durante el uso comercial en adultos (de 18 a 45 años de edad)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Acontecimientos adversos
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	Poco frecuente	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Muy rara	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Dolor orofaríngeo Tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Náuseas Vómitos Boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgia
	Poco frecuente	Dolor de cuello Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración	Muy frecuente	Dolor en la zona de inyección Malestar general Astenia
	Frecuente	Fiebre Reacciones en la zona de inyección (eritema, hematoma, hinchazón, prurito)
	Poco frecuente	Reacciones en la zona de inyección (induración, calor) Fatiga Escalofríos
	Rara	Hemorragia en la zona de inyección

* Reacciones adversas de notificación espontánea.

Hospitalizaciones y/o dengue clínicamente grave en el seguimiento de seguridad a largo plazo

En un análisis exploratorio de seguimiento a largo plazo desde la primera inyección en tres estudios de eficacia, se ha observado un riesgo incrementado de hospitalización por dengue, incluido el dengue clínicamente grave (en su mayoría, Fiebre Hemorrágica por Dengue de grado 1 o 2 [OMS 1997]) en sujetos vacunados sin infección previa por dengue. Los datos obtenidos en los ensayos clínicos pivotaes muestran que durante un periodo de 6 años, en sujetos sin infección previa por dengue, el riesgo de dengue grave se incrementa en sujetos de 6 a 16 años de edad vacunados con Dengvaxia comparado con sujetos no vacunados en el mismo grupo de edad. Las estimaciones del análisis a largo plazo sugieren que la aparición de un riesgo mayor se produjo principalmente durante el tercer año, tras la primera inyección.

No se observó este aumento del riesgo en personas con infección previa por el virus del dengue (ver sección 5.1).

Población pediátrica

Datos pediátricos en sujetos de 6 a 17 años de edad

En la población pediátrica, se ha observado fiebre y eritema en la zona de inyección con una mayor frecuencia (muy frecuente) respecto a los adultos (frecuente).

Solo se notificó urticaria (rara) en sujetos de 6 a 17 años de edad (ningún caso en adultos).

Datos pediátricos en sujetos menores de 6 años de edad, es decir, fuera de la indicación de edad

El subgrupo en el que se evalúa la reactogenicidad en sujetos menores de 6 años de edad incluye a 2.192 sujetos distribuidos de la manera siguiente: 1.287 sujetos menores de 2 años de edad y 905 sujetos de entre 2 y 5 años de edad.

En sujetos de 2 a 5 años de edad, comparado con los sujetos mayores de 6 años de edad, se notificaron con mayor frecuencia casos de hinchazón en la zona de inyección (frecuencia: muy frecuente) y se notificaron acontecimientos adversos adicionales (frecuencia: poco frecuente): erupción maculopapular y apetito disminuido.

En sujetos de 2 a 5 años de edad, sin infección previa por dengue, los datos de seguimiento de la seguridad a largo plazo mostraron un mayor riesgo de casos de dengue que precisó hospitalización, incluido el dengue clínicamente grave en sujetos vacunados comparado con sujetos no vacunados (ver sección 4.4.).

En sujetos menores de 2 años de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia después de cualquier inyección de Dengvaxia fueron fiebre, irritabilidad, apetito disminuido, llanto anormal y dolor a la presión en la zona de inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, vacunas víricas, código ATC: J07BX/No asignado aún

Mecanismo de acción

Dengvaxia contiene virus vivos atenuados. Tras la administración, los virus se replican a nivel local e inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y respuesta inmune celular frente a los cuatro serotipos de virus del dengue (ver los datos detallados a continuación, subsección de Inmunogenicidad).

Eficacia clínica

La eficacia clínica de Dengvaxia se evaluó en 3 estudios: un estudio de apoyo fase IIb de eficacia (CYD23) en Tailandia y 2 estudios pivotaes a gran escala fase III de eficacia: CYD14 en Asia (Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia, Vietnam) y CYD15 en Latinoamérica (Brasil, Colombia, Honduras, México, Puerto Rico).

En el estudio fase IIb, un total de 4.002 sujetos de entre 4 y 11 años de edad fueron aleatorizados para recibir Dengvaxia o un control, con independencia de la infección previa por dengue. De estos sujetos, 3.285 sujetos tenían entre 6 y 11 años de edad (2.184 en el grupo vacunado y 1.101 en el grupo control).

En los dos estudios pivotaes fase III (CYD14 y CYD15), un total de aproximadamente 31.000 sujetos de 2 a 16 años de edad aleatorizados recibieron Dengvaxia o placebo, con independencia de la infección previa por dengue. De estos sujetos, 19.107 sujetos que recibieron Dengvaxia (5.193 sujetos en CYD14 y 13.914 en CYD15) y en 9.538 sujetos que recibieron placebo (2.598 en CYD14 y 6.940 en CYD15) tenían entre 6 y 16 años de edad.

Al comienzo de los ensayos CYD14 y CYD15, la prevalencia de dengue en suero para la población general en los centros de ensayo osciló entre el 52,8 % y el 81,1 % en CYD14 (Asia-Pacífico) y entre el 55,7 % y el 92,7 % en CYD15 (Latinoamérica).

La eficacia se evaluó durante una fase activa de 25 meses, en la que se diseñó un programa de monitorización para maximizar la detección de todos los casos sintomáticos de dengue virológicamente confirmado (DVC) con independencia de la gravedad. La detección activa de los casos sintomáticos de dengue comenzó el día de la primera inyección y duró hasta 13 meses después de la tercera inyección.

Para la variable primaria, la incidencia de casos sintomáticos de DVC que se produjeron durante el periodo de 12 meses desde 28 días después de la tercera inyección se comparó entre el grupo vacunado y el grupo control.

El análisis exploratorio de eficacia de la vacuna de acuerdo al estado serológico del dengue medido a través del ensayo de reducción del 50% de placas por neutralización (PRNT50) al inicio (antes de la primera inyección) se realizó en el subgrupo de inmunogenicidad de 2000 sujetos en CYD14 otros 2.000 en CYD15 y 300 sujetos en CYD23. De los 2.580 sujetos de 6 a 16 años de edad en este subgrupo (el 80% aproximadamente) que eran seropositivos al dengue al inicio, 1.729 sujetos recibieron la vacuna (656 sujetos en CYD14 y 1.073 en CYD15) y 851 sujetos recibieron placebo (339 en CYD14 y 512 en CYD15) (ver también la subsección Inmunogenicidad).

Datos de eficacia clínica en sujetos de 6 a 16 años de edad en zonas endémicas y cualquier estado serológico inicial

Los resultados de la Eficacia de la Vacuna (EV) en relación con la variable primaria (casos sintomáticos de DVC que se produjeron durante el período de 25 meses después de la primera dosis)

en sujetos de 6 a 16 años de edad (de cualquier estado serológico inicial) se muestran en la **Tabla 3** para los estudios CYD14, CYD15 y CYD23.

Tabla 3: EV frente a los casos sintomáticos de DVC durante el periodo de 25 meses después de la primera dosis debido a cualquiera de los 4 serotipos en sujetos de 6 a 16 años de edad (cualquier estado serológico inicial).

	CYD14		CYD15		CYD23		Datos agrupados CYD14 + CYD15		Datos agrupados** CYD14 + CYD15 + CYD23	
	Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control
Casos/ personas -año	166/10352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/218 4	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
EV% (IC del 95 %)	63,3 (54,9; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7;54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

N: número de sujetos por estudio.

Casos: número de sujetos con al menos un episodio sintomático de dengue virológicamente confirmado en el periodo considerado.

Años-persona: suma de tiempo en riesgo (en años) para los sujetos durante el periodo del estudio.

IC: intervalo de confianza.

** Los resultados agrupados de CYD14, 15 y 23 se necesitan interpretar de manera cuidadosa debido a las diferencias en la prueba que confirma el dengue y a la definición de enfermedad febril aguda entre CYD14/15 y CYD23.

En sujetos de 6 a 16 años de edad, la eficacia de Dengvaxia frente a los casos sintomáticos de Dengue Virológicamente Confirmado (DVC) debido a cualquiera de los 4 serotipos se demostró en los tres estudios, CYD14, CYD15 y CYD23 (ver **Tabla 3**).

Datos de eficacia clínica para sujetos de 6 a 16 años de edad en zonas endémicas, dengue seropositivos al inicio

EV contra casos sintomáticos de DVC en sujetos de 6 a 16 años de edad

Los resultados de la Eficacia de la Vacuna (EV) en relación al análisis exploratorio de los casos sintomáticos de DVC que se produjeron durante el periodo de 25 meses después de la primera dosis en

sujetos de 6 a 16 años de edad, seropositivos al inicio, se muestran en la **Tabla 4** para el subgrupo de inmunogenicidad en los estudios CYD14, CYD15 y CYD23.

Tabla 4: EV frente a casos DVC sintomáticos durante el periodo de 25 meses después de la primera dosis debido a cualquiera de los 4 serotipos en sujetos de 6 a 16 años de edad (seropositivos a dengue al inicio)

	CYD14		CYD15		CYD23		Datos agrupados CYD14+CYD15		Datos agrupados* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control
Casos / personas- año	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
EV % (IC del 95%)	75,6 (49,6 ; 88,8)		83,7 (62,2 ; 93,7)		81,6 (-12,6 ; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

N: número de sujetos por estudio.

Casos: número de sujetos con al menos un episodio sintomático de dengue virológicamente confirmado en el periodo considerado.

Años-persona: suma de tiempo en riesgo (en años) para los sujetos durante el periodo del estudio.

IC: intervalo de confianza.

* Los resultados agrupados de CYD14, 15 y 23 necesitan interpretarse con cautela debido a las diferencias en la prueba confirmatoria de dengue y a la definición de enfermedad febril aguda entre CYD14/15 y CYD23.

Los cuatro serotipos contribuyeron a la eficacia global de la vacuna (EV). Los datos son limitados porque el estado inmunitario de referencia se recogió inicialmente en un subconjunto limitado de sujetos. La EV contra la DVC sintomática debida al serotipo 1 [76,8 (46,1; 90,0)] y al serotipo 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] tiende a ser menor en comparación con los serotipos 3 [89,6 (63,7; 97,0)] y 4 [96,5 (73,4; 99,5)] durante el periodo de 25 meses después de la primera dosis, para los sujetos de 6 a 16 años que son seropositivos al inicio (subconjunto de inmunogenicidad de los estudios CYD14, CYD15 y CYD23).

La eficacia tiende a ser ligeramente inferior en los 6-8 años de edad en comparación con los niños de 9-16 años.

EV contra los casos de DVC hospitalizados y graves en sujetos de 6 a 16 años de edad

En sujetos de 6 a 16 años de edad, seropositivos al inicio (subgrupo de inmunogenicidad), durante el periodo de 25 meses después de la primera inyección se notificaron dos casos DVC clínicamente graves en CYD14 y uno en CYD15 después de la primera inyección en el grupo control frente a ninguno en el grupo vacunado. Se notificaron ocho casos de DVC hospitalizados en CYD14 en el grupo control frente a uno en el grupo vacunado y dos casos de DVC hospitalizados en CYD15 en el grupo control frente a ninguno en el grupo vacunado. Estos datos no son concluyentes debido al bajo número de casos en el subgrupo de inmunogenicidad.

La eficacia se evaluó en zonas de epidemia moderada-alta. La magnitud de la protección no se puede extrapolar a otras situaciones epidemiológicas.

Datos de eficacia clínica para sujetos de 17 a 45 años de edad en zonas endémicas

No se han llevado a cabo estudios de eficacia clínica en sujetos de 17 a 45 años de edad de zonas endémicas. La eficacia clínica de la vacuna se basa en la extrapolación de datos de inmunogenicidad

(ver a continuación, sección *Datos de inmunogenicidad para sujetos de 18 a 45 años de edad en zonas endémicas*).

Protección a largo plazo

Los datos limitados sugieren una tendencia a la disminución de la eficacia con el tiempo. Durante los dos últimos años de seguimiento (años 5 y 6) después de la dosis inicial, la eficacia de la vacuna frente a la DVC sintomática (subconjunto de inmunogenicidad, agrupación de CYD14+CYD15) fue del 14,6% (IC 95%: -74,7; 58,3) en sujetos de 6 a 16 años con infección previa por dengue. La persistencia de la eficacia puede variar según las situaciones epidemiológicas.

Inmunogenicidad

No se ha establecido una correlación inmunológica de protección. Durante el desarrollo clínico se recogieron datos de inmunogenicidad en un total de 7.262 sujetos de 9 meses a 60 años de edad que recibieron al menos una inyección de la vacuna.

Entre estos sujetos, un total de 3.498 sujetos de 6 a 45 años de edad de zonas endémicas e inmunes al dengue recibieron al menos una inyección de Dengvaxia. La mayoría de los sujetos tenían de 6 a 17 años de edad (n = 2.836).

Durante el desarrollo clínico, se midieron los títulos de anticuerpos neutralizantes para cada serotipo con el ensayo de reducción del 50% de placas por neutralización (PRNT, por sus siglas en inglés) y se presentaron como medias geométricas de los títulos (GMTs, por sus siglas en inglés).

En las siguientes tablas el estado serológico inicial (antes de la primera inyección) se definió como:

- Dengue seropositivo si el valor de PRNT50 es ≥ 10 [1/dil] (el límite inferior de cuantificación, LIC), respecto a al menos un serotipo.
- Dengue seronegativo si el valor de PRNT50 es <límite inferior de cuantificación respecto a cualquiera de los 4 serotipos.

Datos de inmunogenicidad en sujetos de 6 a 8 años de edad en zonas endémicas

Los GMTs al inicio y a los 28 días después de la dosis 3 en sujetos de 6 a 8 años de edad en CYD14 se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Inmunogenicidad para sujetos seropositivos al dengue de 6 a 8 años de edad en CYD14 de zonas endémicas

Estudio	N	Serotipo 1		Serotipo 2		Serotipo 3		Serotipo 4	
		Pre-dosis 1 GMT (95%IC)	Post-dosis 3 GMT (95%IC)	Pre-dosis 1 GMT (95%IC)	Post-dosis 3 GMT (95%IC)	Pre-dosis 1 GMT (95%IC)	Post-dosis 3 GMT (95%IC)	Pre-dosis 1 GMT (95%IC)	Post-dosis 3 GMT (95%IC)
CYD14	168	80.8 (57.3; 114)	203 (154; 268)	118 (86.0; 161)	369 (298; 457)	105 (75.5; 145)	316 (244; 411)	48.4 (37.2; 63.0)	175 (145; 211)

N: número de sujetos con título de anticuerpos disponible para la variable pertinente

Los sujetos seropositivos al dengue son sujetos con títulos superiores o iguales al LLOQ contra al menos un serotipo de dengue en la línea de base

IC: Índice de confianza

CYD14: Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia, Vietnam.

Datos de inmunogenicidad para sujetos de 9 a 17 años de edad en zonas endémicas

Los GMTs al inicio y 28 días después de la tercera dosis en sujetos de 9 a 16 años de edad en CYD14 y CYD15 se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Inmunogenicidad para los sujetos dengue seropositivos de 9 a 16 años de edad en CYD14 y CYD15 de zonas endémicas

Estudio	N	Serotipo 1		Serotipo 2		Serotipo 3		Serotipo 4	
		GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)	GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)	GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)	GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)
CYD 14	485	167 (138-202)	437 (373-511)	319 (274-373)	793 (704-892)	160 (135-190)	443 (387-507)	83,8 (72,0-97,6)	272 (245-302)
CYD 15	1.048	278 (247-313)	703 (634-781)	306 (277-338)	860 (796-930)	261 (235-289)	762 (699-830)	73,3 (66,6-80,7)	306 (286-328)

N: número de sujetos con título de anticuerpos disponible para el criterio de valoración relevante.

Los sujetos seropositivos para dengue son sujetos con valores por encima o iguales al LIC en relación con al menos un serotipo de dengue al inicio.

IC: intervalo de confianza.

CYD14: Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia, Vietnam.

CYD15: Brasil, Colombia, Honduras, México, Puerto Rico.

Datos de inmunogenicidad para sujetos de 18 a 45 años de edad en zonas endémicas

La inmunogenicidad de la formulación final de la vacuna CYD contra el dengue en adultos de 18 a 45 años de edad en zonas endémicas se evaluó en 3 estudios realizados en la región Asia-Pacífico (CYD22 en Vietnam, CYD28 en Singapur y CYD47 en India).

Los GMTs al inicio y 28 días después de la tercera dosis en sujetos de 18 a 45 años de edad se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Inmunogenicidad para los sujetos de 18 a 45 años de edad de zonas endémicas

Estudio	N	Serotipo 1		Serotipo 2		Serotipo 3		Serotipo 4	
		GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)	GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)	GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)	GMT previo a la inyección 1 (IC del 95 %)	GMT posterior a la inyección 3 (IC del 95 %)
CYD22	19	408 (205-810)	785 (379-1.626)	437 (240-797)	937 (586-1.499)	192 (117-313)	482 (357-651)	86,5 (41,2-182)	387 (253-591)
CYD28	66	59,8 (36,8-97,4)	235 (135-409)	67,1 (40,9-110)	236 (144-387)	48,4 (32,9-71,0)	239 (166-342)	22,1 (14,7-33,4)	211 (155-287)
CYD47	109	324 (236-445)	688 (524-901)	363 (269-490)	644 (509-814)	394 (299-519)	961 (763-1.211)	80,7 (613-106)	413 (331-516)

N: número de sujetos con valor de anticuerpos disponible para el criterio de valoración relevante.

Los sujetos seropositivos para dengue son sujetos con valores por encima o iguales al LIC en relación con al menos un serotipo de dengue al inicio.

IC: intervalo de confianza.

CYD28: país de nivel endémico bajo

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapur; CYD47: India

La extrapolación de la eficacia se basa en los datos disponibles anteriores y en los resultados globales. Los datos de inmunogenicidad disponibles de estudios en adultos de 18 a 45 años de edad en regiones endémicas muestran que los GMTs posteriores a la tercera inyección en relación con cada serotipo son en general superiores en adultos que en los niños y adolescentes en CYD14 y CYD15. Por tanto, se espera una protección en adultos en zonas endémicas aunque se desconoce la magnitud de eficacia actual relativa a la observada en niños y adolescentes.

Persistencia de anticuerpos a largo plazo

Los GMTs persistieron después de la tercera dosis hasta los 5 años en los sujetos de 6 años o más en los estudios CYD14 y CYD15. Al año 5 después de la tercera inyección, los GMTs seguían siendo superiores a las anteriores a la vacunación a pesar de una disminución en los GMTs frente a los 4 serotipos, en comparación con los GMTs posteriores a la tercera dosis. Los niveles de GMTs dependen de la edad y del estado serológico del dengue en suero al inicio.

El efecto de una dosis de refuerzo se evaluó en sujetos de 9 a 50 años que vivían en zonas endémicas tras administrar la pauta de 3 dosis (estudios CYD63, CYD64, CYD65). No se observó ningún aumento de los títulos de Ab neutralizantes, o se observó un aumento transitorio moderado, después del refuerzo. El efecto de la dosis de refuerzo fue variable entre los serotipos y los estudios. El motivo del efecto ausente/limitado del refuerzo con Dengvaxia sigue sin entenderse en términos de mecanismos e implicaciones clínicas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética con Dengvaxia.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, incluida la evaluación de la tolerancia local, y un programa de toxicología para la reproducción y el desarrollo. No se detectó excreción de ARN de Dengvaxia en un estudio de distribución y eliminación, por lo que no existe riesgo de diseminación al medio ambiente ni de transmisión por parte de los sujetos vacunados. En un estudio de neurovirulencia se observa que la vacuna CYD contra el dengue no es neurotóxica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Aminoácidos esenciales incluido fenilalanina

Aminoácidos no esenciales

Arginina hidrocloreuro

Sacarosa

Trehalosa dihidrato

Sorbitol (E420)

Trometamol

Urea

Ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Disolvente:

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Dengvaxia no debe mezclarse con otras vacunas o medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras la reconstitución con el disolvente, Dengvaxia se debe mantener en la nevera (2 ° y 8 °C) y se debe utilizar en las 6 horas siguientes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución de Dengvaxia, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo (5 dosis) en vial (vidrio tipo I) con un tapón (halobutilo) y una cápsula flip-off (aluminio, polipropileno) + 2,5 ml de disolvente en vial (vidrio tipo I), con un émbolo (halobutilo), y una cápsula flip-off (aluminio, polipropileno).

Envase de 5.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe evitar el contacto con desinfectantes ya que pueden inactivar los virus de la vacuna.

Dengvaxia se debe reconstituir antes de la administración.

Dengvaxia se reconstituye pasando todo el disolvente (solución de cloruro de sodio al 0,9%) contenido en los viales de 5 dosis con una cápsula flip-off gris oscuro en el vial de 5 dosis de polvo liofilizado con una cápsula flip-off marrón medio, utilizando una jeringa estéril y una aguja.

1. Utilizar una jeringa estéril y una aguja para la transferencia de disolvente.
2. Pasar el contenido completo del vial de disolvente (con una cápsula flip-off gris oscuro) en el vial conteniendo el polvo (cápsula flip-off marrón medio).
3. Agitar suavemente hasta que el polvo esté completamente disuelto.

Antes de la administración, la suspensión se inspeccionará de forma visual. Tras la reconstitución, Dengvaxia es un líquido claro, incoloro, con la posible presencia de partículas blancas a traslúcidas (de naturaleza endógena).

Después de la completa disolución, se extraen 0,5 ml de la suspensión reconstituida en la misma jeringa. Se debe utilizar una nueva jeringa y aguja estériles para la extracción de cada una de las 5 dosis. El tamaño de la aguja que se recomienda utilizar es de 23G o 25G.

Antes de cada inyección, la suspensión reconstituida se debe agitar una vez más.

Dengvaxia se debe usar en un plazo de 6 horas después de la reconstitución.

Los viales parcialmente utilizados se deben conservar refrigerados entre 2 °C y 8 °C (en nevera) y se deben proteger de la luz.

Cualquier dosis de vacuna restante se debe desechar al final de la sesión de inmunización o en un plazo de 6 horas después de la reconstitución, lo que ocurra primero.

Un vial multidosis parcialmente usado se debe desechar de inmediato si:

- No se ha realizado correctamente la extracción estéril de las dosis.
- No se ha utilizado una nueva jeringa y aguja estéril para la reconstitución o extracción de cada una de las dosis previas.
- Existe alguna sospecha de que el vial parcialmente utilizado, se ha contaminado.
- Existe una evidencia clara de contaminación, como un cambio en el aspecto.

La eliminación de la vacuna no utilizada y de todos los materiales que hayan estado en contacto con ella se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1338/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12/Diciembre/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Sanofi Pasteur NVL
31 33 quai Armand Barbès
69250 Neuville sur Saône
Francia

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy l'Etoile
Francia

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Sanofi Pasteur NVL
31 33 quai Armand Barbès
69250 Neuville sur Saône
Francia

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
Francia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica

○ **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

○ **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

○ Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El Titular de la Autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia requeridas según lo acordado en el PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

○ Medidas adicionales de minimización de riesgos

Previo lanzamiento de Dengvaxia en cada estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, la modalidad de distribución y otros aspectos del programa, con las Autoridades nacionales competentes.

El TAC debe asegurar que en cada estado miembro donde se comercialice Dengvaxia, todos los profesionales sanitarios que se espera que utilicen Dengvaxia dispongan de los siguientes materiales:

- Material informativo para el médico

El material informativo para el médico debe contener:

- La ficha técnica
- Guía para los profesionales sanitarios

La guía para los profesionales sanitarios debe contener los siguientes elementos clave:

- Hay un riesgo aumentado de dengue grave y/o hospitalización por dengue después de la vacunación en individuos no infectados previamente por el virus del dengue.
- Los profesionales sanitarios deben documentar antes de la vacunación la infección previa por dengue, que se debe evaluar con base en los antecedentes de dengue confirmados por laboratorio o en un ensayo serológico.
- Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de que el ensayo que utilizan debe ser adecuado en términos de especificidad y de reactividad cruzada en base a la epidemiología local de la enfermedad.
- Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de las señales tempranas de alerta de dengue.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 ml de disolvente en jeringa precargada con 2 agujas separadas.
Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 ml de disolvente en jeringa precargada.
Tamaño de envases de 1 o 10.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dengvaxia polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada
vacuna tetravalente frente al dengue (virus vivos atenuados)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la reconstitución, una dosis (0,5 ml) contiene 4,5-6,0 log₁₀ DICC₅₀ de cada serotipo (1, 2, 3 y 4) del virus quimérico dengue-fiebre amarilla (virus vivos atenuados)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Polvo: aminoácidos esenciales, incluido fenilalanina, aminoácidos no esenciales, arginina hidrocloreto, sacarosa, trehalosa dihidrato, sorbitol, trometamol, urea, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

Disolvente: cloruro de sodio (0,4%), agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 ml de disolvente en jeringa precargada con 2 agujas separadas
Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 ml de disolvente en jeringa precargada
Envases de 1 o 10

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea, tras la reconstitución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento y para las instrucciones de reconstitución.
Reconstituir Dengvaxia con el disolvente proporcionado.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**Conservar en nevera**

No congelar. Proteger de la luz.

Tras la reconstitución, utilizar inmediatamente.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1338/001
EU/1/18/1338/002
EU/1/18/1338/003
EU/1/18/1338/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Dengvaxia – Polvo (1 dosis) en vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dengvaxia polvo para inyectable
vacuna tetravalente frente al dengue (virus vivos atenuados)
Vía SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis
1D

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Dengvaxia – Disolvente en jeringa precargada (0,5 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para la reconstitución de Dengvaxia
NaCl (0,4%)

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis – 0,5 ml
1D

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Dengvaxia – Polvo (5 dosis) en vial + 2,5 ml de disolvente en vial. Envase de 5.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dengvaxia, polvo y disolvente para suspensión inyectable en envase multidosis vacuna tetravalente frente al dengue (virus vivos atenuados)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la reconstitución, una dosis (0,5 ml) contiene 4,5-6,0 log₁₀ DICC₅₀ de cada serotipo (1, 2, 3 y 4) del virus quimérico dengue-fiebre amarilla (virus vivos atenuados)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Polvo: aminoácidos esenciales, incluido fenilalanina, aminoácidos no esenciales, arginina hidrocioruro, sacarosa, trehalosa dihidrato, sorbitol (E420), trometamol, urea, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

Disolvente: cloruro de sodio (0,9%), agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo (5 dosis) en vial + 2,5 ml de disolvente en vial
Tamaño de envase de 5

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea, tras la reconstitución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento y para las instrucciones de reconstitución.
Reconstituir Dengvaxia con el disolvente proporcionado.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**Conservar en nevera**

No congelar. Proteger de la luz.

Tras la reconstitución, utilizar en 6 horas si se conserva entre 2 °C y 8 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Pasteur,
14 Espace Henry
Vallée, 69007 Lyon
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1338/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Dengvaxia – Polvo en vial (5 dosis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dengvaxia polvo para inyectable
vacuna tetravalente frente al dengue (virus vivos atenuados)
Vía SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 dosis
5D

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Dengvaxia – Disolvente en vial (2,5 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para la reconstitución de Dengvaxia
NaCl (0,9%)

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 Dosis – 2,5 ml
5D

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Dengvaxia, polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada vacuna tetravalente frente al dengue (virus vivos atenuados)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes que usted o su hijo se vacune, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas.
- Si usted o su hijo experimentan efectos adversos, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dengvaxia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dengvaxia
3. Cómo usar Dengvaxia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dengvaxia
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dengvaxia y para qué se utiliza

Dengvaxia es una vacuna. Se utiliza para ayudar a protegerle a usted o a su hijo frente a la “enfermedad del dengue” causada por el virus del dengue serotipos 1, 2, 3 y 4. Contiene versiones de las 4 variedades del virus que se ha debilitado para que no puedan causar la enfermedad.

Dengvaxia se administra a adultos, jóvenes y niños (desde los 6 a los 45 años) con infección previa por dengue confirmada por una prueba de laboratorio (ver también las secciones 2 y 3).

Dengvaxia se debe utilizar de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Cómo funciona la vacuna

Dengvaxia estimula las defensas naturales del cuerpo (sistema inmune), para producir anticuerpos que le protegerán frente a los virus que causan el dengue si el cuerpo está expuesto a ellos en el futuro.

¿Qué es el dengue y la enfermedad del dengue?

El dengue es una infección viral que se transmite a través de la picadura de un mosquito *Aedes* infectado. El virus de una persona infectada se puede transmitir a otras personas a través de la picadura del mosquito durante 4 o 5 días (máximo 12 días) después de la aparición del primer síntoma. El dengue no se transmite directamente de persona a persona.

Los síntomas de la enfermedad del dengue incluyen fiebre, dolor de cabeza, dolor detrás de los ojos, músculos y dolor en las articulaciones, mareo (náuseas), vómitos, inflamación de los ganglios o erupción cutánea. Los síntomas normalmente duran desde 2 a 7 días. También se puede padecer el dengue y no tener síntomas (llamado “asintomático”).

El dengue, de forma ocasional, puede ser grave y requerir hospitalización, y en casos raros, puede causar la muerte. El dengue grave puede producir fiebre alta y cualquiera de los siguientes síntomas: dolor abdominal grave, vómitos persistentes, respiración rápida, hemorragia grave, hemorragia en el estómago, sangrado de las encías, cansancio, inquietud, coma, crisis epilépticas (ataques) y fallo orgánico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dengvaxia

Para asegurar que Dengvaxia es adecuado para usted o para su hijo, es importante consultar con su médico, farmacéutico o enfermero si cualquiera de los puntos que se tratan a continuación les afectan. Si hay algo que no entiende, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero para que se lo explique.

No use Dengvaxia si usted o su hijo:

- es alérgico a los principios activos o a alguno de los demás componentes de Dengvaxia (incluidos en la sección 6).
- anteriormente ha tenido una reacción alérgica después de utilizar Dengvaxia . Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción cutánea con picor, dificultad para respirar e hinchazón en la cara o lengua.
- tiene un sistema inmune debilitado (las defensas naturales del cuerpo). Esto se puede deber a un defecto genético, infección por VIH
- está tomando algún medicamento que afecta al sistema inmune (como quimioterapia, corticoesteroides de altas dosis). Su médico no le administrará Dengvaxia hasta 4 semanas después de finalizar el tratamiento.
- está embarazada o en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Si usted o su hijo nunca se han infectado por el virus del dengue antes de la vacunación, es posible que tengan una mayor probabilidad de contraer la enfermedad del dengue más grave y que pueda ocasionar hospitalización si les pica el mosquito infectado por el dengue.

Antes de la administración de Dengvaxia, su médico, farmacéutico o enfermero comprobará si usted o su hijo se ha infectado por el virus del dengue, y le informará si se tiene que realizar un análisis.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Dengvaxia si usted o su hijo:

- padece fiebre moderada o alta o enfermedad aguda. No se administrará Dengvaxia hasta que no se haya recuperado.
- alguna vez ha sufrido algún problema de salud cuando se le ha administrado una vacuna. Su médico considerará de manera cuidadosa los riesgos y beneficios de la vacunación.
- alguna vez se ha desmayado por una inyección. Pueden ocurrir desmayos y a veces desvanecimientos (sobre todo en personas jóvenes) después, o incluso antes, de cualquier inyección con aguja.
- tuvo alguna reacción alérgica al látex. El tapón en el extremo de la jeringa precargada contiene un derivado de látex de caucho natural (goma de látex) que puede producir reacciones alérgicas graves.

Viajeros

No se recomienda la vacunación si nunca ha vivido en zonas donde las infecciones del dengue no ocurren de forma regular y planea viajar solo ocasionalmente a una zona donde las infecciones por dengue ocurren de forma regular.

Información importante sobre la protección prevista

Como todas las vacunas, Dengvaxia puede no proteger a todas las personas que se han vacunado. Se debe continuar con la protección individual frente a las picaduras de mosquito incluso después de la vacunación.

Después de la vacunación, se debe consultar al médico si usted o su hijo creen que pueden padecer la infección por dengue, y desarrollan cualquiera de los siguientes síntomas: fiebre alta, dolor abdominal fuerte, vómitos persistentes, respiración rápida, sangrado de encías, cansancio, inquietud y sangre en el vómito.

Precauciones adicionales de protección

Se deben tomar precauciones para prevenir las picaduras de mosquito. Esto incluye la utilización de repelentes, utilizar ropa que proteja frente a la picadura y utilizar mosquiteras.

Niños más pequeños

Los niños menores de 6 años de edad no deben recibir la vacuna.

Otros medicamentos o vacunas y Dengvaxia

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otra vacuna o medicamento.

En particular, consulte a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes:

- Medicamentos que afectan las defensas naturales del cuerpo (sistema inmune) tales como altas dosis de corticoesteroides o quimioterapia. En este caso, su médico no le administrará Dengvaxia hasta 4 semanas después de que termine el tratamiento. Esto es por que Dengvaxia puede no funcionar tan bien.
- Los medicamentos llamados “inmunoglobulinas” o productos hemoderivados que contienen inmunoglobulinas, tales como sangre o plasma. En este caso, su médico no utilizará Dengvaxia hasta 6 semanas, preferiblemente hasta 3 meses, después de finalizar el tratamiento. Esto es por que Dengvaxia puede no funcionar tan bien.

Dengvaxia se puede administrar al mismo tiempo que la vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tos ferina o las vacunas recombinantes frente al virus del papiloma humano. Las inyecciones de más de una vacuna al mismo tiempo se deben administrar en lugares de inyección diferentes.

Embarazo y lactancia

No utilice Dengvaxia si usted o su hija está embarazada o en periodo de lactancia. Si usted o su hija:

- está en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo para evitar un embarazo durante al menos un mes después de la administración de cada dosis de Dengvaxia.
- cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero antes de utilizar Dengvaxia.

Conducción y uso de máquinas

Dengvaxia tiene una influencia pequeña en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Dengvaxia contiene fenilalanina, sodio y sorbitol

Dengvaxia contiene 41 microgramos de fenilalanina en cada dosis de 0,5 ml. La fenilalanina puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

Dengvaxia contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 0,5 ml, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Dengvaxia contiene 9,38 miligramos de sorbitol en cada dosis de 0,5 ml.

3. Cómo usar Dengvaxia

La infección previa por dengue debe ser confirmada por una prueba de laboratorio, ya sea documentada en la historia clínica o realizada antes de la vacunación.

Dengvaxia se administra por un médico o enfermera con una inyección bajo la piel (inyección subcutánea) en la parte superior del brazo. No se debe administrar en un vaso sanguíneo.

Usted o su hijo recibirán 3 inyecciones de 0,5 ml – una cada 6 meses.

- La primera inyección se administrará en la fecha elegida
- La segunda inyección, 6 meses después de la primera inyección.
- La tercera inyección, 6 meses después de la segunda inyección.

Dengvaxia se debe utilizar de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Siga exactamente las instrucciones de preparación de la vacuna para médicos y profesionales sanitarios contenidas al final de este prospecto.

Si usted o su hijo olvidó la administración de una dosis de Dengvaxia

- Si usted o su hijo olvidó la administración de una inyección, su médico decidirá cuándo se debe administrar la inyección olvidada. Es importante que usted o su hijo sigan las instrucciones de su médico, farmacéutico o enfermero referentes a las inyecciones sucesivas.
- Si olvidó o no es posible retomar el calendario de vacunación, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Dengvaxia puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas graves (anafilácticas)

Si usted o su hijo experimentan estos síntomas después de abandonar el lugar donde se le administró la vacuna, **consulte con su médico inmediatamente:**

- dificultad para respirar
- labios o lengua azulada
- erupción
- hinchazón de la cara o la garganta
- bajada de tensión rápida causando mareo o desmayo
- sensación de malestar general repentino y grave con bajada de tensión causando mareo y pérdida de la consciencia, latido acelerado unido a dificultad para respirar.

Estos signos o síntomas (reacciones anafilácticas) en general se desarrollan pronto después de la administración de la inyección y mientras usted o su hijo están aún en la clínica o en la consulta del médico. Estos también pueden ocurrir en raras ocasiones después de recibir cualquier vacuna (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Otras reacciones graves

Para algunas personas que no se han infectado por dengue antes de la vacunación, puede haber un riesgo aumentado de padecer una infección por dengue más grave que requiera hospitalización si después le pica un mosquito infectado por dengue. Este riesgo incrementado puede empezar principalmente durante el tercer año tras la primera inyección.

Otros efectos adversos

Los siguientes efectos adversos ocurrieron durante los estudios en niños, jóvenes y adultos. La mayoría de los efectos adversos ocurrieron en los 3 días siguientes a la inyección de Dengvaxia.

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- dolor muscular (mialgia)
- malestar general (malestar)
- debilidad (astenia)
- reacciones en la zona de inyección: dolor y enrojecimiento (eritema)
- fiebre

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- reacciones en la zona de inyección: cardenales (hematoma), hinchazón, y picor (prurito).

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infecciones de la nariz o la garganta (tracto respiratorio superior)
- dolor o inflamación de la nariz o la garganta (nasofaringitis)
- mareos
- dolor de garganta (dolor orofaríngeo)
- tos
- malestar (náuseas)
- vómitos
- erupción cutánea
- dolor en el cuello
- escalofríos
- endurecimiento de la piel en la zona de inyección (induración en la zona de inyección)
- hemorragia en la zona de inyección

Muy raras (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- reacciones alérgicas

Otros efectos adversos en adultos:

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- hinchazón de los ganglios (linfadenopatía)
- boca seca
- dolor de las articulaciones (artralgia)
- calor en la zona de inyección
- cansancio

Otros efectos adversos en niños y adolescentes (desde los 6 hasta los 17 años de edad incluidos):

Raras (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- secreción nasal (rinorrea)
- erupción con picor (urticaria).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dengvaxia

Mantener Dengvaxia fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Dengvaxia después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C).

No congelar.

Conservar la vacuna en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Después de la mezcla (reconstitución) con el disolvente proporcionado, el producto se debe utilizar inmediatamente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dengvaxia

- Tras la reconstitución, una dosis de 0,5 ml contiene 4,5 – 6,0 log₁₀ CCID₅₀* de cada serotipo del virus quimérico dengue-fiebre amarilla** (1, 2, 3 y 4) (virus vivos atenuados).
* DICC₅₀: dosis infecciosa en cultivo celular 50%.
** Producido en células Vero por tecnología del ADN recombinante. Esta vacuna contiene organismos genéticamente modificados (GMOs, por sus siglas en inglés).
- Los demás componentes son: aminoácidos esenciales, incluido fenilalanina, aminoácidos no esenciales, arginina hidrocloreto, sacarosa, trehalosa dihidrato, sorbitol (E420), trometamol, urea, cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables y ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dengvaxia es un polvo y disolvente para suspensión inyectable. Dengvaxia se presenta como polvo en un vial de dosis única y como disolvente en una jeringa precargada de dosis única (0,5 ml) con 2 agujas separadas. El polvo y el disolvente se deben de mezclar antes de usar.

Dengvaxia está disponible en envases de 1 o 10 dosis. Puede que no todos los envases estén comercializados.

El polvo es un liofilizado blanco, homogéneo, con posible retracción en la base (puede formar una pastilla con forma de anillo).

El disolvente (solución de cloruro de sodio al 0,4%) es una solución transparente e incolora.

Tras la reconstitución con el disolvente proporcionado, Dengvaxia es un líquido claro e incoloro con la posible presencia de partículas de blancas a traslúcidas.

Titular de la autorización de comercialización:

Sanofi Pasteur,
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francia

Responsable de la fabricación:

SANOFI PASTEUR,
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
Francia

O

SANOFI PASTEUR NVL,
31-33 Quai Armand Barbès
69250 Neuville-sur-Saône
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0) 2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Genzyme Europe B.V Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-aventis AEBE Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 0 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 560 48 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Irlanda del Norte) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

- Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer del tratamiento médico y la supervisión apropiada en el caso de que ocurra un episodio anafiláctico tras la administración de Dengvaxia.
- Dengvaxia se debe mezclar con otros medicamentos en la misma jeringa.
- Dengvaxia no se debe administrar por vía intravascular bajo ninguna circunstancia.
- La inmunización se debe realizar con una inyección subcutánea (SC) preferiblemente en la parte superior del brazo, en la región deltoidea.
- Después de cualquier inyección con aguja, o incluso antes, se puede producir, desmayo, en respuesta psicogénica a una inyección con aguja. Por lo tanto, se debe disponer de los medios apropiados para evitar lesiones por caídas y manejar los desmayos.

Reconstitución y manejo de la presentación de dosis única

Dengvaxia se debe reconstituir antes de la administración.

Dengvaxia se reconstituye pasando todo el disolvente (solución de cloruro de sodio al 0,4%) contenido en la jeringa precargada con una etiqueta azul, en el vial de polvo liofilizado con una tapa flip-off verde amarillenta.

1. Colocar una aguja estéril en la jeringa precargada para pasar el disolvente. La aguja se debe ajustar firmemente a la jeringa, girándola un cuarto de vuelta.
2. Pasar el contenido completo de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo.
3. Agitar suavemente hasta que el polvo esté completamente disuelto.

Antes de la administración, la suspensión se inspeccionará de forma visual. Tras la reconstitución, Dengvaxia es un líquido claro, incoloro, con la posible presencia de partículas blancas a traslúcidas (de naturaleza endógena).

Después de la completa disolución, se extraen 0,5 ml de la suspensión reconstituida en la misma jeringa. Para la inyección, se debe incorporar una nueva aguja estéril a la jeringa.

Se debe evitar el contacto con desinfectantes, ya que pueden inactivar los virus de la vacuna.

Tras la reconstitución con el disolvente, Dengvaxia se debe utilizar inmediatamente.

La eliminación de la vacuna no utilizada y de todos los materiales que hayan estado en contacto con ella se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el usuario

Dengvaxia, polvo y disolvente para suspensión inyectable en envases multidosis vacuna tetravalente frente al dengue (virus vivos atenuados)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes que usted o su hijo se vacune, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas.
- Si usted o su hijo experimentan efectos adversos, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dengvaxia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dengvaxia
3. Cómo usar Dengvaxia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dengvaxia
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dengvaxia y para qué se utiliza

Dengvaxia es una vacuna. Se utiliza para ayudar a protegerle a usted o a su hijo frente a la “enfermedad del dengue” causada por el virus del dengue serotipos 1, 2, 3 y 4. Contiene versiones de las 4 variedades del virus que se ha debilitado para que no puedan causar la enfermedad.

Dengvaxia se administra a adultos, jóvenes y niños (desde los 6 a los 45 años) con infección previa por dengue confirmado por una prueba de laboratorio (ver también las secciones 2 y 3).

Dengvaxia se debe utilizar de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Cómo funciona la vacuna

Dengvaxia estimula las defensas naturales del cuerpo (sistema inmune), para producir anticuerpos que le protegerán frente a los virus que causan el dengue si el cuerpo está expuesto a ellos en el futuro.

¿Qué es el dengue y la enfermedad del dengue?

El dengue es una infección viral que se transmite a través de la picadura de un mosquito *Aedes* infectado. El virus de una persona infectada se puede transmitir a otras personas a través de la picadura del mosquito durante 4 o 5 días (máximo 12 días) después de la aparición del primer síntoma. El dengue no se transmite directamente de persona a persona.

Los síntomas de la enfermedad del dengue incluyen fiebre, dolor de cabeza, dolor detrás de los ojos, músculos y dolor en las articulaciones, mareo (náuseas), vómitos, inflamación de los ganglios o erupción cutánea. Los síntomas normalmente duran desde 2 a 7 días. También se puede padecer el dengue y no tener síntomas (llamado “asintomático”).

El dengue, de forma ocasional puede ser grave y requerir hospitalización, y en casos raros, puede causar la muerte. El dengue grave puede producir fiebre alta y cualquiera de los siguientes síntomas: dolor abdominal grave, vómitos persistentes, respiración rápida, hemorragia grave, hemorragia en el estómago, sangrado de las encías, cansancio, inquietud, coma, crisis epilépticas (ataques) y fallo orgánico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dengvaxia

Para asegurar que Dengvaxia es adecuado para usted o para su hijo, es importante consultar con su médico, farmacéutico o enfermero si cualquiera de los puntos que se tratan a continuación les afectan. Si hay algo que no entiende, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero para que se lo explique.

No use Dengvaxia si usted o su hijo:

- es alérgico a los principios activos o a alguno de los demás componentes de Dengvaxia (incluidos en la sección 6)
- anteriormente ha tenido una reacción alérgica después de utilizar Dengvaxia. Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción cutánea con picor, dificultad para respirar, hinchazón en la cara o lengua
- tiene un sistema inmune debilitado (las defensas naturales del cuerpo). Esto se puede deber a un defecto genético, infección por VIH
- está tomando algún medicamento que afecta al sistema inmune (como quimioterapia, corticoesteroides de altas dosis). Su médico no le administrará Dengvaxia hasta 4 semanas después de finalizar el tratamiento
- está embarazada o en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Si usted o su hijo nunca se han infectado por el virus del dengue antes de la vacunación, es posible que tengan una mayor probabilidad de contraer la enfermedad del dengue más grave y que pueda ocasionar hospitalización si les pica el mosquito infectado por el dengue.

Antes de la administración de Dengvaxia, su médico, farmacéutico o enfermero comprobará si usted o su hijo se ha infectado por el virus del dengue, y le informará si se tiene que realizar un análisis.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Dengvaxia si usted o su hijo:

- padece fiebre moderada o alta o enfermedad aguda. No se administrará Dengvaxia hasta que no se haya recuperado.
- alguna vez ha sufrido algún problema de salud cuando se le ha administrado una vacuna. Su médico considerará de manera cuidadosa los riesgos y beneficios de la vacunación.
- alguna vez se ha desmayado por una inyección. Pueden ocurrir desmayos y a veces desvanecimientos (sobre todo en personas jóvenes) después, o incluso antes, de cualquier inyección con aguja.

Viajeros

No se recomienda la vacunación si nunca ha vivido en zonas donde las infecciones del dengue no ocurren de forma regular y planea viajar solo ocasionalmente a una zona donde las infecciones por dengue ocurren de forma regular.

Información importante sobre la protección prevista

Como todas las vacunas, Dengvaxia puede no proteger a todas las personas que se han vacunado. Se debe continuar con la protección individual frente a las picaduras de mosquito incluso después de la vacunación.

Después de la vacunación, se debe consultar al médico si usted o su hijo creen que pueden padecer la infección por dengue, y desarrollan cualquiera de los siguientes síntomas: fiebre alta, dolor abdominal

fuerte, vómitos persistentes, respiración rápida, sangrado de encías, cansancio, inquietud y sangre en el vómito.

Precauciones adicionales de protección

Se deben tomar precauciones para prevenir las picaduras de mosquito. Esto incluye la utilización de repelentes, utilizar ropa que proteja frente a la picadura y utilizar mosquiteras.

Niños más pequeños

Los niños menores de 6 años de edad no deben recibir la vacuna.

Otros medicamentos o vacunas y Dengvaxia

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otra vacuna o medicamento.

En particular, consulte a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes:

- Medicamentos que afectan las defensas naturales del cuerpo (sistema inmune) tales como altas dosis de corticoesteroides o quimioterapia. En este caso, su médico no le administrará Dengvaxia hasta 4 semanas después de que termine el tratamiento. Esto es por que Dengvaxia puede no funcionar tan bien.
- Los medicamentos llamados “inmunoglobulinas” o productos hemoderivados que contienen inmunoglobulinas, tales como sangre o plasma. En este caso, su médico no utilizará Dengvaxia hasta 6 semanas, preferiblemente hasta 3 meses, después de finalizar el tratamiento. Esto es por que Dengvaxia puede no funcionar tan bien.

Dengvaxia se puede administrar al mismo tiempo que la vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tos ferina o las vacunas recombinantes frente al virus del papiloma humano. Las inyecciones de más de una vacuna al mismo tiempo se deben administrar en lugares de inyección diferentes.

Embarazo y lactancia

No utilice Dengvaxia si usted o su hija está embarazada o en periodo de lactancia. Si usted o su hija:

- está en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo para evitar un embarazo durante al menos un mes después de la administración de cada dosis de Dengvaxia.
- cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero antes de utilizar Dengvaxia.

Conducción y uso de máquinas

Dengvaxia tiene una influencia pequeña en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Dengvaxia contiene fenilalanina, sodio y sorbitol

Dengvaxia contiene 8 microgramos de fenilalanina en cada dosis de 0,5 ml. La fenilalanina puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

Dengvaxia contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 0,5 ml, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Dengvaxia contiene 1,76 miligramos de sorbitol en cada dosis de 0,5 ml.

3. Cómo usar Dengvaxia

La infección previa por dengue debe ser confirmada por una prueba de laboratorio, ya sea documentada en la historia clínica o realizada antes de la vacunación.

Dengvaxia se administra por un médico o enfermera con una inyección bajo la piel (inyección subcutánea) en la parte superior del brazo. No se debe administrar en un vaso sanguíneo.

Usted o su hijo recibirán 3 inyecciones de 0,5 ml – una cada 6 meses.

- La primera inyección se administrará en la fecha elegida
- La segunda inyección, 6 meses después de la primera inyección.
- La tercera inyección, 6 meses después de la segunda inyección.

Dengvaxia se debe utilizar de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Siga exactamente las instrucciones de preparación de la vacuna para médicos y profesionales sanitarios contenidas al final de este prospecto.

Si usted o su hijo olvidó la administración de una dosis de Dengvaxia

- Si usted o su hijo olvidó la administración de una inyección, su médico decidirá cuándo se debe administrar la inyección olvidada. Es importante que usted o su hijo sigan las instrucciones de su médico, farmacéutico o enfermero referentes a las inyecciones sucesivas.
- Si olvidó o no es posible retomar el calendario de vacunación, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Dengvaxia puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas graves (anafilácticas)

Si usted o su hijo experimentan estos síntomas después de abandonar el lugar donde se le administró la vacuna, **consulte con su médico inmediatamente:**

- dificultad para respirar
- labios o lengua azulada
- erupción
- hinchazón de la cara o la garganta
- bajada de tensión rápida causando mareo o desmayo
- sensación de malestar general repentino y grave con bajada de tensión causando mareo y pérdida de la consciencia, latido acelerado unido a dificultad para respirar.

Estos signos o síntomas (reacciones anafilácticas) en general se desarrollan pronto después de la administración de la inyección y mientras usted o su hijo están aún en la clínica o en la consulta del médico. Estos también pueden ocurrir en raras ocasiones después de recibir cualquier vacuna (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Otras reacciones graves

Para algunas personas que no se han infectado por dengue antes de la vacunación, puede haber un riesgo aumentado de padecer una infección por dengue más grave que requiera hospitalización si

después le pica un mosquito infectado por dengue. Este riesgo incrementado puede empezar principalmente durante el tercer año tras la primera inyección.

Otros efectos adversos

Los siguientes efectos adversos ocurrieron durante los estudios en niños, jóvenes y adultos. La mayoría de los efectos adversos ocurrieron en los 3 días siguientes a la inyección de Dengvaxia.

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- dolor muscular (mialgia)
- malestar general (malestar)
- debilidad (astenia)
- reacciones en la zona de inyección: dolor y enrojecimiento (eritema)
- fiebre

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- reacciones en la zona de inyección: cardenales (hematoma), hinchazón, y picor (prurito).

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infecciones de la nariz o la garganta (tracto respiratorio superior)
- dolor o inflamación de la nariz o la garganta (nasofaringitis)
- mareos
- dolor de garganta (dolor orofaríngeo)
- tos
- malestar (náuseas)
- vómitos
- erupción cutánea
- dolor en el cuello
- escalofríos
- endurecimiento de la piel en la zona de inyección (induración en la zona de inyección)
- hemorragia en la zona de inyección

Muy raras (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- reacciones alérgicas

Otros efectos adversos en adultos:

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- hinchazón de los ganglios (linfadenopatía)
- boca seca
- dolor de las articulaciones (artralgia)
- calor en la zona de inyección
- cansancio

Otros efectos adversos en niños y adolescentes (desde los 6 hasta los 17 años de edad incluidos):

Raras (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- secreción nasal (rinorrea)
- erupción con picor (urticaria).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede

comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dengvaxia

Mantener Dengvaxia fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Dengvaxia después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C).

No congelar.

Conservar la vacuna en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Después de la mezcla (reconstitución) con el disolvente proporcionado, el producto se debe utilizar en las siguientes 6 horas si se conserva entre 2 °C y 8 °C (en la nevera) y protegido de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dengvaxia

- Tras la reconstitución, una dosis de 0,5 ml contiene 4,5 – 6,0log10 CCID₅₀* de cada serotipo del virus quimérico dengue-fiebre amarilla** (1, 2, 3 y 4) (virus vivos atenuados).
 - * DICC₅₀: dosis infecciosa cultivo celular 50%.
 - ** Producido en células Vero por tecnología del ADN recombinante. Esta vacuna contiene organismos genéticamente modificados (GMOs, por sus siglas en inglés).
- Los demás componentes son: aminoácidos esenciales incluido fenilalanina, aminoácidos no esenciales, arginina hidrócloruro, sacarosa, trehalosa dihidrato, sorbitol (E420), trometamol, urea, cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables y ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dengvaxia es un polvo y disolvente para suspensión inyectable. Dengvaxia se presenta como polvo en un vial con 5 dosis y como disolvente en un vial con 5 dosis (2,5 ml). El polvo y el disolvente se deben de mezclar antes de usar.

Dengvaxia está disponible en envases de 5 dosis (vacuna y disolvente en viales en la misma caja). El polvo es un liofilizado blanco, homogéneo, con posible retracción en la base (puede formar una pastilla con forma de anillo).

El disolvente (solución de cloruro de sodio al 0,9%) es una solución transparente e incolora.

Tras la reconstitución con el disolvente proporcionado, Dengvaxia es un líquido claro e incoloro con la posible presencia de partículas de blancas a traslúcidas.

Titular de la autorización de comercialización:

Sanofi Pasteur,
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Francia

Responsable de la fabricación:

SANOFI PASTEUR,
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
Francia

O

SANOFI PASTEUR NVL,
31-33 Quai Armand Barbès
69250 Neuville-sur-Saône
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0) 2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394983
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Genzyme Europe B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-aventis AEBE Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 0 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 8741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 616 47 50	United Kingdom (Irlanda del Norte) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

- Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer del tratamiento médico y la supervisión apropiada en el caso de que ocurra un episodio anafiláctico tras la administración de Dengvaxia.
- Dengvaxia se debe mezclar con otros medicamentos en la misma jeringa.
- Dengvaxia no se debe administrar por vía intravascular bajo ninguna circunstancia.
- La inmunización se debe realizar con una inyección subcutánea (SC) preferiblemente en la parte superior del brazo, en la región deltoidea.
- Después de cualquier inyección con aguja, o incluso antes, se puede producir, desmayo, en respuesta psicogénica a una inyección con aguja. Por lo tanto, se debe disponer de los medios apropiados para evitar lesiones por caídas y manejar los desmayos.

Reconstitución y manejo de la presentación multidosis

Dengvaxia se debe reconstituir antes de la administración.

Dengvaxia se reconstituye pasando todo el disolvente (Solución de cloruro de sodio al 0,9%) contenido en los viales de 5 dosis con una cápsula flip-off gris oscuro en el vial de 5 dosis de polvo liofilizado con una cápsula flip-off marrón medio, utilizando una jeringa estéril y una aguja.

1. Utilizar una jeringa estéril y una aguja para pasar el disolvente.
2. Pasar el contenido completo del vial de disolvente (con una cápsula flip-off gris oscuro) en el vial que contiene el polvo (cápsula flip-off de color marrón medio).
3. Agitar suavemente hasta que el polvo esté completamente disuelto.

Antes de la administración la suspensión se inspeccionará de forma visual. Tras la reconstitución, Dengvaxia es un líquido claro, incoloro, con la posible presencia de partículas blancas a traslúcidas (de naturaleza endógena).

Después de la completa disolución, se extraen 0,5 ml de la suspensión reconstituida en la misma jeringa. Se debe utilizar una nueva jeringa y aguja estériles para la extracción de cada una de las 5 dosis. El tamaño de la aguja que se recomienda utilizar es de 23G o 25G.

Antes de cada inyección, la suspensión reconstituida se debe agitar cuidadosamente una vez más.

Se debe evitar el contacto con desinfectantes ya que pueden inactivar los virus de la vacuna.

Dengvaxia se debe usar en 6 horas después de la reconstitución.

Los viales multidosis parcialmente utilizados se deben conservar refrigerados entre 2 °C y 8 °C (en nevera) y se deben proteger de la luz.

Cualquier dosis de vacuna restante se debe desechar al final de la sesión de inmunización o en 6 horas después de la reconstitución, lo que ocurra primero.

Un vial multidosis parcialmente usado se debe desechar de inmediato si:

- No se ha realizado correctamente la extracción estéril de las dosis.
- No se ha utilizado una nueva jeringa y aguja estéril para la reconstitución o extracción de cada una de las dosis previas.
- Existe alguna sospecha de que el vial parcialmente utilizado, se ha contaminado.
- Existe una evidencia clara de contaminación, como un cambio en el aspecto.

La eliminación de la vacuna no utilizada y de todos los materiales que hayan estado en contacto con ella se realizará de acuerdo con la normativa local.