

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dengvaxia, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin dengue quadrivalent (vivant, atténué)

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient :

Virus chimérique fièvre jaune/dengue de sérotype 1 (vivant, atténué)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**
Virus chimérique fièvre jaune/dengue de sérotype 2 (vivant, atténué)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**
Virus chimérique fièvre jaune/dengue de sérotype 3 (vivant, atténué)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**
Virus chimérique fièvre jaune/dengue de sérotype 4 (vivant, atténué)*4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**

*Produit sur cellules Vero par la technique de l'ADN recombinant. Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

**DICC₅₀ : dose infectant 50 % des cellules en culture.

Excipients à effet notoire : (voir rubrique 4.4)
Phénylalanine.....41 microgrammes
Sorbitol.....9,38 milligrammes

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable.

Avant reconstitution, le vaccin est une poudre lyophilisée blanche homogène pouvant présenter une rétractation à la base (culot en forme d'anneau possible).

Le solvant est une solution claire et incolore.

4 INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dengvaxia est indiqué dans la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 6 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue confirmée par un test (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Dengvaxia doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Enfants et adultes âgés de 6 à 45 ans

Le schéma vaccinal consiste en trois injections d'une dose reconstituée (0,5 mL) administrées à 6 mois d'intervalle.

Dose de rappel

La valeur ajoutée et le délai associé pour la ou les doses de rappel n'ont pas été établis. Les données actuellement disponibles sont incluses dans la rubrique 5.1.

Population pédiatrique âgée de moins de 6 ans

Dengvaxia ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 4.4 et 4.8).

La tolérance et l'efficacité du vaccin chez les sujets âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.8 et 5.1).

Mode d'administration

Dengvaxia ne doit être administré qu'aux personnes ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue. L'antécédent d'infection par la dengue doit être confirmée par un test : soit documenté dans les antécédents médicaux, soit effectué avant la vaccination (voir rubrique 4.4).

Le vaccin doit être administré par voie sous-cutanée (SC), de préférence dans le haut du bras dans la région du deltoïde.

Ne pas administrer par voie intravasculaire.

Pour les instructions concernant la reconstitution de Dengvaxia avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou survenue après une administration antérieure de Dengvaxia ou d'un vaccin contenant les mêmes composants.
- Sujets présentant un déficit de l'immunité cellulaire congénital ou acquis, y compris les sujets ayant reçu des traitements immunosuppresseurs tels qu'une chimiothérapie ou une corticothérapie par voie générale à fortes doses (par exemple 20 mg ou 2 mg/kg de prednisone pendant au moins 2 semaines) au cours des 4 semaines précédant la vaccination.
- Sujets présentant une infection par le VIH symptomatique, ou asymptomatique accompagnée de signes d'altération de la fonction immunitaire.
- Femmes enceintes (voir rubrique 4.6).
- Femmes qui allaitent (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du vaccin administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement et une surveillance doit être assurée en cas de réaction anaphylactique survenant après l'administration du vaccin.

Les tip-caps (capuchons) des seringues préremplies contiennent un dérivé naturel de latex qui pourrait provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

Maladie intercurrente

L'administration de Dengvaxia doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile ou aiguë, modérée à sévère.

Syncope

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, voire avant, toute vaccination, en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Des mesures doivent être mises en place pour prévenir toute blessure due à une chute et prendre en charge les réactions syncopales.

Dépistage pré vaccinal de l'infection antérieure par le virus de la dengue

Les sujets sans antécédent d'infection par le virus de la dengue ne doivent pas être vaccinés à cause d'un risque accru d'hospitalisation pour dengue et de dengue cliniquement sévère observé au cours du suivi à long terme des études cliniques chez les personnes vaccinées sans antécédent d'infection par le virus de la dengue (voir rubrique 4.8).

En l'absence de documentation d'une infection antérieure par le virus de la dengue, un antécédent d'infection doit être confirmé par le biais d'un test avant la vaccination (voir rubrique 4.2). Pour éviter la vaccination de sujets faux positifs, seules les méthodes d'analyses avec une performance adéquate en termes de spécificité et de réactivité croisée selon l'épidémiologie locale de la maladie doivent être utilisées conformément aux recommandations officielles.

Dans les zones non endémiques ou les zones de faible transmission, l'utilisation du vaccin doit être limitée aux personnes présentant une forte probabilité d'exposition future à la dengue.

Plus la proportion de vrais séropositifs est faible, plus le risque de faux séropositifs est élevé quel que soit le test utilisé pour déterminer le statut sérologique de la dengue.

Par conséquent, les tests effectués avant la vaccination et la vaccination doivent être limités aux personnes présentant une forte probabilité d'infection antérieure par la dengue (par exemple, les personnes ayant vécu auparavant ou ayant séjourné à plusieurs reprises dans des zones d'endémie). L'objectif est de minimiser le risque d'un test faussement positif.

Populations particulières

Les femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant au moins un mois après chaque dose (voir rubrique 4.6).

Voyageurs

Il n'existe pas de données cliniques en faveur de la vaccination des personnes vivant dans des zones non endémiques avec une faible probabilité d'infection antérieure par le virus de la dengue et qui ne voyagent qu'occasionnellement dans des zones endémiques, par conséquent, la vaccination de ces personnes n'est donc pas recommandée.

Protection

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue avec Dengvaxia chez tous les sujets vaccinés. Il est recommandé de continuer à appliquer des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustique après la vaccination.

Dengvaxia contient de la phénylalanine, du sodium et du sorbitol

Dengvaxia contient 41 microgrammes de phénylalanine par dose de 0,5 mL. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par un défaut d'élimination de la phénylalanine et son accumulation dans le corps.

Dengvaxia contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 0,5 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Dengvaxia contient 9,38 milligrammes de sorbitol par dose de 0,5 mL.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Chez les patients recevant un traitement par immunoglobulines ou des produits sanguins contenant des immunoglobulines, tels que du sang ou du plasma, il est recommandé d'attendre au moins 6 semaines et de préférence 3 mois, après la fin du traitement, avant d'administrer Dengvaxia afin d'éviter la neutralisation des virus atténués contenus dans le vaccin.

Dengvaxia ne doit pas être administré aux sujets ayant reçu des traitements immunosuppresseurs tels qu'une chimiothérapie ou une corticothérapie par voie générale à fortes doses au cours des 4 semaines précédant la vaccination (voir rubrique 4.3).

Utilisation avec d'autres vaccins

L'administration concomitante de Dengvaxia et du vaccin dTca (vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux acellulaire (adsorbé, à teneur réduite en antigène (s)) a été évaluée au cours d'une étude clinique (chez 629 sujets âgés de 9 à 60 ans séropositifs à l'inclusion pour le virus de la dengue). La non-infériorité de la réponse immunitaire humorale contre tous les antigènes dTca induite par la dose de rappel dTca administrée concomitamment avec la première dose de Dengvaxia a été atteinte comparativement à l'administration séquentielle, mesurée 28 jours après l'administration de la dose de rappel dTca chez des sujets séropositifs pour le virus de la dengue. Chez ces sujets, la première dose de Dengvaxia a induit une réponse immunitaire similaire (en termes de moyennes géométriques des titres [MGT] et de taux de séropositivité) contre les 4 sérotypes de la dengue dans les groupes administration concomitante et séquentielle.

L'administration concomitante de Dengvaxia et des vaccins HPV bivalents et quadrivalents (vaccin papillomavirus humain, recombinant) a été évaluée au cours de deux études cliniques (chez 305 sujets âgés de 9 à 14 ans séropositifs à l'inclusion pour le virus de la dengue, et 197 sujets âgés de 9 à 13 ans séropositifs à l'inclusion pour le virus de la dengue). La non-infériorité de la réponse immunitaire humorale des vaccins HPV bivalents et quadrivalents et de Dengvaxia à 28 jours après la dernière injection n'a pas pu être évaluée car le nombre de sujets évaluable était limité. Les analyses d'immunogénicité dans le groupe administration concomitante et dans le groupe administration séquentielle n'étaient que descriptives.

Le vaccin HPV bivalent a montré des MGTs similaires dans les groupes administration concomitante et séquentielle, et les ratios des MGTs entre les groupes (administration concomitante / administration séquentielle) étaient proches de 1 pour le HPV-16 et le HPV-18. Les ratios des MGTs entre les groupes (administration concomitante / administration séquentielle) étaient proches de 1 pour les 4 sérotypes de la dengue.

Pour le vaccin HPV quadrivalent, les ratios des MGTs entre les groupes (administration concomitante / administration séquentielle) étaient proches de 1 pour HPV-6, et d'environ 0,80 pour HPV-11, HPV-16 et HPV-18. Les ratios des MGTs entre les groupes (administration concomitante / administration séquentielle) étaient proches de 1 pour les sérotypes 1 et 4, et proche de 0,80 pour les sérotypes 2 et 3.

La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue

Dans aucune de ces études, n'a été mis en évidence une réactogénicité plus élevée ou un profil de tolérance différent lorsque les vaccins dTca ou HPV ont été administrés en même temps que Dengvaxia .

Si Dengvaxia doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés dans des sites d'injection différents.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données sur l'utilisation de Dengvaxia chez la femme enceinte sont limitées. Ces données ne sont pas suffisantes pour conclure sur l'absence d'effets potentiels de Dengvaxia au cours de la grossesse, du développement embryo-fœtal, et du développement postnatal.

Dengvaxia étant un vaccin vivant atténué, il est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant au moins un mois après chaque injection.

Allaitement

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur l'allaitement.

Les données concernant l'excrétion du virus de la dengue dans le lait maternel sont très limitées.

De plus, considérant que Dengvaxia est un vaccin vivant atténué et étant donné que les données post-commercialisation sur l'utilisation chez les femmes allaitantes sont très limitées, le vaccin est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été menée sur la fertilité.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dengvaxia a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Chez les sujets âgés de 6 à 45 ans, les réactions les plus fréquemment rapportées (quel que soit le statut sérologique contre le virus de la dengue avant la vaccination) étaient : céphalées (51 %), douleur au site d'injection (49 %), malaise (41 %), myalgies (41 %), asthénie (32 %), et fièvre (14 %).

Les effets indésirables survenaient dans les 3 jours suivant la vaccination, à l'exception de la fièvre qui apparaissait dans les 14 jours suivant l'injection. Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée et de courte durée (0 à 3 jours).

Les effets indésirables systémiques tendaient à être moins fréquents après les deuxième et troisième injections de Dengvaxia qu'après la première injection.

De très rares cas de réactions allergiques, dont des réactions anaphylactiques, ont été rapportés.

Dans l'ensemble, les mêmes effets indésirables, mais à des fréquences plus faibles, ont été observés chez les sujets séropositifs pour le virus de la dengue.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante:

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

Lors des études cliniques menées chez des sujets âgés de 6 à 45 ans, les effets indésirables recueillis dans les 28 jours suivant l'une des injections dans un sous-groupe évaluant la réactogénicité comprenant 1492 adultes et 4434 enfants, ainsi que les effets indésirables observés après la mise sur le marché du produit, sont présentés dans le **tableau 1** pour les enfants âgés de 6 à 17 ans et dans le **tableau 2** pour les adultes âgés de 18 à 45 ans.

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des études cliniques et rapportés après la mise sur le marché chez les enfants (6 à 17 ans)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Infection des voies aériennes supérieures
	Rare	Rhinopharyngite
Affections du système immunitaire	Très rare	Réactions allergiques dont réactions anaphylactiques*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Rare	Sensation vertigineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Rhinorrhée Toux Douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Vomissements
	Rare	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Rash Urticaire
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgies
	Rare	Cervicalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Malaise Asthénie Fièvre Réactions au site d'injection (douleur, érythème)
	Fréquent	Gonflement au site d'injection
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection (prurit, induration, hémorragie, hématome)
	Rare	Frissons

* Effets indésirables rapportés spontanément.

Tableau 2 : Effets indésirables observés au cours des études cliniques et rapportés après la mise sur le marché chez les adultes (18 à 45 ans)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Infection des voies aériennes supérieures Rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Très rare	Réactions allergiques dont réactions anaphylactiques*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Douleur oropharyngée Toux
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées Vomissements Sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgies
	Peu fréquent	Cervicalgie Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection Malaise Asthénie
	Fréquent	Fièvre Réactions au site d'injection (érythème, hématome, gonflement, prurit)
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection (induration, chaleur) Fatigue Frissons
	Rare	Hémorragie au site d'injection

* Effets indésirables rapportés spontanément.

Cas de dengue avec hospitalisation et/ou cliniquement sévère issus des données de suivi de tolérance à long terme

Une analyse exploratoire des données de suivi à long terme après la première injection lors de trois études d'efficacité a montré un risque accru d'hospitalisation pour dengue, y compris pour des cas de dengue cliniquement sévère (essentiellement dengue hémorragique de grade 1 ou 2 [OMS 1997]) chez les sujets vaccinés n'ayant pas d'antécédent d'infection par le virus de la dengue. Les données obtenues dans les essais cliniques pivots montrent que sur une période de 6 ans, le risque de dengue sévère chez les sujets n'ayant pas d'antécédent d'infection par le virus de la dengue est augmenté chez les sujets âgés de 6 à 16 ans vaccinés avec Dengvaxia par rapport aux sujets non vaccinés du même groupe d'âge. Les estimations issues de l'analyse des données à long terme indiquent que le risque accru survenait principalement pendant la troisième année suivant la première injection. Ce risque accru n'était pas observé chez les sujets ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

Données pédiatriques chez les sujets âgés de 6 ans à 17 ans

Des cas de fièvre et d'érythème au site d'injection ont été observés avec une fréquence plus élevée dans la population pédiatrique (effet indésirable très fréquent) que chez les adultes (effet indésirable fréquent).

L'urticaire (effet indésirable rare) n'a été rapportée que chez les sujets âgés de 6 à 17 ans (aucun cas chez les adultes).

Données pédiatriques chez les sujets âgés de moins de 6 ans, c'est-à-dire en dehors de l'âge concerné par l'indication

Le sous-groupe évaluant la réactogénicité chez les sujets âgés de moins de 6 ans comprend 2192 sujets répartis comme suit : 1287 sujets âgés de moins de 2 ans et 905 sujets âgés de 2 à 5 ans.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, en comparaison avec les enfants de plus de 6 ans, un gonflement au site d'injection a été observé plus fréquemment (fréquence : très fréquent) et des événements indésirables supplémentaires ont été rapportés (fréquence : peu fréquent) : rash maculo-papuleux et diminution de l'appétit.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, n'ayant pas d'antécédent d'infection par le virus de la dengue, les données de suivi à long terme de tolérance ont montré un risque accru de dengue nécessitant une hospitalisation, y compris de dengue cliniquement sévère, chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés (voir rubrique 4.4).

Chez les enfants de moins de 2 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après toute injection de Dengvaxia étaient : fièvre, irritabilité, perte de l'appétit, pleurs anormaux et sensibilité au site d'injection.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins viraux, Code ATC : J07BX / non encore attribué

Mécanisme d'action

Dengvaxia contient des virus vivants atténués. Après administration, les virus se répliquent localement et déclenchent une réponse en anticorps neutralisants et une réponse à médiation cellulaire contre les quatre sérotypes du virus de la dengue (voir données détaillées ci-dessous, sous-rubrique Immunogénicité).

Efficacité clinique

L'efficacité clinique de Dengvaxia a été évaluée au cours de trois études : une étude supportive d'efficacité de phase IIb (CYD23) en Thaïlande et deux études pivots d'efficacité de phase III à

grande échelle, CYD14 en Asie (Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande, Vietnam) et CYD15 en Amérique Latine (Brésil, Colombie, Honduras, Mexique, Porto Rico).

Dans l'étude de phase IIb, un total de 4002 sujets âgés de 4 à 11 ans a été randomisé pour recevoir soit Dengvaxia soit le contrôle, indépendamment d'un antécédent d'infection par le virus de la dengue. Parmi ces sujets, 3285 sujets étaient âgés de 6 à 11 ans (2184 pour le groupe Dengvaxia et 1101 pour le groupe contrôle).

Dans les deux études pivots de phase III (CYD14 et CYD15), un total d'environ 31 000 sujets âgés de 2 à 16 ans a été randomisé pour recevoir soit Dengvaxia soit un placebo, indépendamment d'un antécédent d'infection par le virus de la dengue. Parmi ces sujets, 19107 sujets ayant reçu Dengvaxia (5193 sujets pour CYD14 et 13914 pour CYD15) et chez 9538 sujets ayant reçu le placebo (2598 pour CYD14 et 6940 pour CYD15) étaient âgés de 6 à 16 ans.

Au début des études CYD14 et CYD15, la séroprévalence de la dengue pour la population totale dans les sites d'investigation allait de 52,8 % à 81,1 % dans l'étude CYD14 (Asie-Pacifique) et de 55,7 % à 92,7 % dans l'étude CYD15 (Amérique Latine).

L'efficacité a été évaluée au cours d'une Phase Active d'une durée de 25 mois, durant laquelle la surveillance mise en place était destinée à maximiser la détection de tous les cas de dengue virologiquement confirmée (DVC) symptomatique quelle que soit la sévérité. La détection des cas de dengue symptomatique a commencé le jour de la première injection et s'est poursuivie jusqu'à 13 mois après la troisième injection.

Pour le critère principal d'évaluation, l'incidence des cas de DVC symptomatique survenant pendant la période de 12 mois à partir du 28^{ème} jour suivant la troisième injection a été comparée entre le groupe Dengvaxia et le groupe contrôle.

Des analyses exploratoires d'efficacité du vaccin selon le statut sérologique de la dengue, mesuré par le test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse (PRNT50) lors de l'inclusion (avant la première injection), ont été réalisées dans le sous-groupe évaluant l'immunogénicité chez 2000 sujets dans chacune des études CYD14 et CYD 15 et chez 300 sujets dans l'étude CYD23. Sur les 2580 sujets âgés de 6 à 16 ans dans ce sous-groupe (environ 80 %), qui étaient séropositifs pour le virus de la dengue à l'inclusion, 1729 sujets ont reçu le vaccin (656 sujets dans CYD14 et 1073 sujets dans CYD15) et 851 sujets ont reçu le placebo (339 sujets dans CYD14 et 512 dans CYD15) (voir également sous-rubrique Immunogénicité).

Données d'efficacité clinique chez les sujets âgés de 6 à 16 ans vivant dans des zones endémiques, quel que soit le statut sérologique à l'inclusion

Les résultats sur l'efficacité vaccinale (EV) selon le critère d'évaluation principal (cas de DVC symptomatique survenus sur la période de 25 mois suivant la première dose chez les sujets âgés de 6 à 16 ans (quel que soit le statut sérologique à l'inclusion) sont présentés dans le **tableau 3** pour les études CYD14, CYD15 et CYD23.

Tableau 3 : Efficacité vaccinale contre la DVC symptomatique due à l'un des quatre sérotypes quel qu'il soit sur la période de 25 mois suivant la première dose chez les sujets de 6 à 16 ans (quel que soit le statut sérologique à l'inclusion).

	CYD14		CYD15		CYD23		Données combinées CYD14 + CYD15		Données combinées ** CYD14 + CYD15 + CYD23	
	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle
Cas / personnes-années	166/10352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
% EV (IC 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 : nombre de sujets par étude

Cas : nombre de sujets avec au moins un épisode de DVC symptomatique au cours de la période étudiée.

Personne-années : somme des périodes à risque (en années) par sujet pendant la durée de l'étude.

IC : intervalle de confiance.

** Les résultats combinés de CYD14, 15 et 23 doivent être interprétés avec précaution en raison des différences dans le test de confirmation de la dengue et dans la définition de syndrome fébrile aigu entre CYD14/15 et CYD23.

Chez les sujets âgés de 6 à 16 ans, l'efficacité de Dengvaxia contre la dengue virologiquement confirmée (DVC) symptomatique causée par l'un des quatre sérotypes a été démontrée dans les trois études CYD14, CYD15 et CYD23 (voir **tableau 3**).

Données d'efficacité clinique chez les sujets âgés de 6 à 16 ans vivant dans des zones endémiques, séropositifs au virus de la dengue à l'inclusion

EV contre les cas de DVC symptomatique chez les sujets âgés de 6 à 16 ans

Les résultats en termes d'efficacité vaccinale (EV) selon l'analyse exploratoire des cas de DVC symptomatique sur la période de 25 mois après la première dose chez les sujets âgés de 6 à 16 ans,

séropositifs au virus de la dengue à l'inclusion, sont présentés dans le **tableau 4** pour le sous-groupe évaluant l'immunogénicité pour les études CYD14, CYD15 et CYD23.

Tableau 4 : Efficacité vaccinale contre les cas de DVC symptomatique due à l'un des quatre sérotypes sur la période de 25 mois suivant la première dose chez les sujets de 6 à 16 ans (séropositifs au virus de la dengue à l'inclusion)

	CYD14		CYD15		CYD23		Données combinées CYD14 + CYD15		Données combinées ** CYD14 + CYD15 + CYD23	
	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle
Cas / personne-années	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
% EV (IC 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 : nombre de sujets par étude

Cas : nombre de sujets avec au moins un épisode de DVC symptomatique au cours de la période étudiée.

Personne-années : somme des périodes à risque (en années) par sujet pendant la durée de l'étude.

IC : intervalle de confiance.

NC : Non calculé (l'absence de cas dans le groupe vaccinal et le groupe contrôle ne permet pas de calculer VE ni IC)

*Les résultats combinés de CYD14, 15 et 23 doivent être interprétés avec précaution en raison des différences dans le test de confirmation de la dengue et dans la définition de syndrome fébrile aigu entre CYD14/15 et CYD23.

Les quatre sérotypes ont contribué à l'efficacité vaccinale (EV) globale. Les données sont limitées car le statut immunologique à l'inclusion a été initialement collecté dans un sous-groupe limité de sujets. L'EV contre les DVC symptomatiques dues au sérotype 1 [76,8 (46,1 ; 90,0)] et au sérotype 2 [55,5 (-15,5 ; 82,8)] a tendance à être plus faible par rapport aux sérotypes 3 [89,6 (63,7 ; 97,0)] et au sérotype 4 [96,5 (73,4 ; 99,5)] sur la période de 25 mois après la première injection, chez les sujets âgés de 6 à 16 ans séropositifs à l'inclusion (sous-groupe d'immunogénicité des études CYD14, CYD15 et CYD23).

L'efficacité a tendance à être légèrement inférieure chez les enfants âgés de 6 à 8 ans par rapport aux enfants âgés de 9 à 16 ans.

EV contre les cas de DVC nécessitant une hospitalisation et de DVC sévères chez les sujets âgés de 6 à 16 ans

Chez les sujets âgés de 6 à 16 ans, séropositifs au virus de la dengue à l'inclusion (sous-groupe évaluant l'immunogénicité), deux cas de DVC cliniquement sévères dans l'étude CYD14 et un cas dans l'étude CYD15 ont été rapportés sur la période de 25 mois suivant la première injection dans le groupe contrôle dans chacune des études (CYD14 et CYD15) comparativement à aucun dans le groupe vaccinal. Huit cas de DVC nécessitant une hospitalisation dans l'étude CYD14 ont été rapportés dans le groupe contrôle contre un cas dans le groupe vaccinal et deux cas de DVC nécessitant une hospitalisation dans l'étude CYD15 ont été rapportés dans le groupe contrôle contre

aucun dans le groupe vaccinal. Ces données ne sont pas concluantes en raison du faible nombre de cas dans le sous-groupe évaluant l'immunogénicité.

L'efficacité a été évaluée dans les zones d'endémie modérées à élevées. Le niveau de la protection ne peut pas être extrapolée à d'autres situations épidémiologiques.

Données d'efficacité clinique chez les sujets âgés de 17 à 45 ans vivant dans des zones endémiques

Aucune étude d'efficacité clinique n'a été menée chez des sujets de 17 à 45 ans vivant dans des zones endémiques. L'efficacité clinique du vaccin est basée sur l'extrapolation des données d'immunogénicité (voir ci-dessous, rubrique Données d'immunogénicité chez les sujets âgés de 18 à 45 ans vivant dans des zones endémiques).

Protection à long terme

Des données limitées suggèrent une tendance à la baisse de l'efficacité au fil du temps. Au cours des 2 dernières années de suivi (Année 5 et 6) suivant la dose initiale, l'efficacité du vaccin contre la DVC symptomatique (sous-groupe d'immunogénicité, études CYD14+CYD15 combinées) était de 14,6 % (IC à 95 % : -74,7 ; 58,3) chez les sujets âgés de 6 à 16 ans avec un antécédent d'infection par le virus de la dengue. La persistance de l'efficacité peut varier selon les situations épidémiologiques.

Immunogénicité

Aucun corrélat immunologique de protection n'a été établi. Au cours du développement clinique, des données d'immunogénicité ont été recueillies chez un total de 7262 sujets âgés de 9 mois à 60 ans ayant reçu au moins une dose du vaccin.

Sur ces sujets, 3498 sujets au total âgés de 6 ans à 45 ans vivant dans des zones endémiques et immunisés contre la dengue ont reçu au moins une dose de Dengvaxia. La majorité des sujets étaient âgés de 6 à 17 ans (n = 2836).

Au cours du développement clinique, les titres d'anticorps neutralisants contre chaque sérotype étaient mesurés par le test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse (PRNT) et présentés sous forme de moyennes géométriques des titres (MGT).

Dans les tableaux ci-dessous, le statut sérologique pour le virus de la dengue à l'inclusion (avant la première injection) était défini comme suit :

- séropositivité pour le virus de la dengue en cas de titre PRNT50 \geq 10 [1/dil] (limite inférieure de quantification, LIQ) contre au moins un sérotype ;
- séronégativité pour le virus de la dengue en cas de titre PRNT50 < à la limite inférieure de quantification contre l'un des quatre sérotypes.

Données d'immunogénicité pour les sujets âgés de 6 à 8 ans dans les zones endémiques.

Les MGTs à l'inclusion et à 28 jours après la 3^{ème} dose chez les sujets âgés de 6 à 8 ans dans l'étude CYD14 sont présentés dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : Immunogénicité chez les sujets séropositifs au virus de la dengue âgés de 6 à 8 ans vivant dans des zones endémiques, dans l'étude CYD14.

Étude	N	Sérotype 1		Sérotype 2		Sérotype 3		Sérotype 4	
		MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)
CYD14	485	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 : nombre de sujets pour lesquels le titre d'anticorps pour le critère d'immunogénicité pertinent était disponible.

Les sujets séropositifs pour le virus de la dengue correspondent aux sujets ayant des titres \geq LIQ contre au moins un sérotype du virus de la dengue à l'inclusion.

IC : Intervalle de Confiance.

CYD14 : Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande, Vietnam.

Données d'immunogénicité chez les sujets âgés de 9 à 17 ans vivant dans des zones endémiques

Les MGTs à l'inclusion et à 28 jours après la 3^{ème} dose chez les sujets âgés de 9 à 16 ans dans les études CYD14 et CYD15 sont présentées dans le **tableau 6**.

Tableau 6 : Immunogénicité chez les sujets âgés de 9 à 16 ans séropositifs pour le virus de la dengue, vivant dans des zones endémiques et inclus dans les études CYD14 et CYD15

Étude	N	Sérotype 1		Sérotype 2		Sérotype 3		Sérotype 4	
		MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)
CYD14	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)
CYD15	1048	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 : nombre de sujets pour lesquels le titre d'anticorps pour le critère d'immunogénicité pertinent était disponible.

Les sujets séropositifs pour le virus de la dengue correspondent aux sujets ayant des titres \geq LIQ contre au moins un sérotype du virus de la dengue à l'inclusion.

IC : intervalle de confiance.

CYD14 : Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande, Vietnam.

CYD15 : Brésil, Colombie, Honduras, Mexique, Porto-Rico.

Données d'immunogénicité chez les sujets âgés de 18 à 45 ans vivant dans des zones endémiques

L'immunogénicité de la formulation finale du vaccin dengue CYD, chez les adultes âgés de 18 à 45 ans vivant dans les zones endémiques, a été évaluée au cours de trois études, toutes menées dans la région Asie-Pacifique (CYD22 au Vietnam, CYD28 à Singapour et CYD47 en Inde).

Les MGTs à l'inclusion et à 28 jours après la 3^{ème} dose chez les sujets âgés de 18 à 45 ans sont présentées dans le **tableau 7**.

Tableau 7 : Immunogénicité chez les sujets séropositifs pour le virus de la dengue âgés de 18 à 45 ans vivant dans des zones endémiques

Étude	N	Sérotype 1		Sérotype 2		Sérotype 3		Sérotype 4	
		MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)
CYD22	19	408 (205 ; 810)	785 (379 ; 1626)	437 (240 ; 797)	937 (586 ; 1499)	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 ; 1211)	80.7 (61,3 ; 106)	413 (331 ; 516)

N : nombre de sujets pour lesquels le titre d'anticorps pour le critère d'immunogénicité pertinent était disponible.

Les sujets séropositifs pour le virus de la dengue correspondent aux sujets ayant des titres \geq LIQ contre au moins un sérotype du virus de la dengue lors de l'inclusion.

IC : intervalle de confiance.

CYD28 : pays à faible endémie.

CYD22 : Vietnam ; CYD28 : Singapour ; CYD47 : Inde.

L'extrapolation de l'efficacité est basée sur les données présentées ci-dessus et l'ensemble des résultats. Les données d'immunogénicité issues des études menées chez des adultes âgés de 18 à 45 ans vivant dans des régions endémiques montrent qu'après administration de la 3^{ème} dose, les MGT contre chaque sérotype sont généralement plus élevées chez les adultes que chez les enfants et adolescents inclus dans les études CYD14 et CYD15. Par conséquent, une protection est attendue chez les adultes vivant dans des zones endémiques, bien que l'ampleur de l'efficacité réelle par rapport à celle observée chez les enfants et les adolescents soit inconnue.

Persistence à long terme des anticorps

Les MGTs ont persisté après la dose 3 jusqu'à 5 ans chez les sujets âgés de 6 ans et plus dans les études CYD14 et CYD15. A l'année 5 après la troisième injection, les MGTs étaient toujours plus élevées que les MGTs avant la vaccination malgré une diminution des MGTs contre les quatre sérotypes par rapport aux MGTs après la dose 3. Les niveaux des MGTs dépendent de l'âge et du statut sérologique pour le virus de la dengue avant la vaccination.

L'effet d'une dose de rappel a été évalué chez des sujets âgés de 9 à 50 ans vivant en zone d'endémie après un schéma de 3 doses (études CYD63, CYD64, CYD65). Après le rappel, aucune augmentation ou une augmentation transitoire modeste des titres d'Ac neutralisants a été observée. L'effet de la dose rappel était variable selon les sérotypes et les études. Il existe un effet de rappel insuffisant/limité avec Dengvaxia qui n'est toujours pas compris en termes de mécanismes et d'implications cliniques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée (incluant l'évaluation de la tolérance locale) et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Il n'a pas été observé d'excrétion de l'ARN de Dengvaxia dans une étude de distribution et d'excrétion, d'où l'absence de risque de dissémination dans l'environnement ou de transmission à partir des sujets vaccinés.

Une étude de neurovirulence a montré que le vaccin dengue CYD n'est pas neurotoxique.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Acides aminés essentiels dont phénylalanine

Acides aminés non essentiels

Chlorhydrate d'arginine

Saccharose

Tréhalose dihydraté

Sorbitol (E420)

Trométamol

Urée

Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH

Solvant :

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Dengvaxia ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution avec le solvant fourni, Dengvaxia doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution de Dengvaxia, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Poudre (1 dose) en flacon (verre de type I) avec un bouchon (halobutyle) et une capsule de type flip-off (aluminium, polypropylène) + 0,5 mL de solvant en seringue préremplie (verre de type I) avec un bouchon-piston (halobutyle) et un capuchon (élastomère) avec 2 aiguilles séparées.

Boîte de 1 ou 10.

- Poudre (1 dose) en flacon (verre de type I) avec un bouchon (halobutyle) et une capsule de type flip-off (aluminium, polypropylène) + 0,5 mL de solvant en seringue préremplie (verre de type I) avec un bouchon-piston (halobutyle) et un capuchon (élastomère).

Boîte de 1 ou 10.

Les tip-caps (capuchons) des seringues préremplies contiennent un dérivé naturel de latex.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Éviter tout contact avec des désinfectants car ils peuvent inactiver les virus vaccinaux.

Dengvaxia doit être reconstitué avant administration.

Reconstituer Dengvaxia en transférant la totalité du solvant (solution de chlorure de sodium à 0,4 %) de la seringue préremplie portant une étiquette bleue dans le flacon de poudre lyophilisée muni d'une capsule de type flip-off de couleur vert jaunâtre.

1. Fixer une aiguille stérile sur la seringue préremplie pour le transfert du solvant. L'aiguille doit être fixée fermement sur la seringue en la faisant tourner d'un quart de tour.
2. Transférer la totalité du contenu de la seringue préremplie dans le flacon contenant la poudre.
3. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.

La suspension doit être examinée avant l'administration. Après reconstitution, Dengvaxia se présente sous forme de liquide incolore limpide contenant éventuellement des particules blanches à transparentes (de nature endogène).

Après dissolution complète, prélever dans la même seringue une dose de 0,5 mL de la suspension reconstituée. Fixer une nouvelle aiguille stérile à la seringue pour l'injection.

Après reconstitution avec le solvant fourni, Dengvaxia doit être utilisé immédiatement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, France

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1338/001

EU/1/18/1338/002

EU/1/18/1338/003

EU/1/18/1338/004

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 12 décembre 2018

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dengvaxia, poudre et solvant pour suspension injectable en flacon multidose
Vaccin dengue quadrivalent (vivant, atténué)

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient :

Virus chimérique fièvre jaune/dengue de sérotype 1 (vivant, atténué)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**
Virus chimérique fièvre jaune/dengue de sérotype 2 (vivant, atténué)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**
Virus chimérique fièvre jaune/dengue de sérotype 3 (vivant, atténué)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**
Virus chimérique fièvre jaune/dengue de sérotype 4 (vivant, atténué)*4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**

*Produit sur cellules Vero par la technique de l'ADN recombinant. Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

**DICC₅₀ : dose infectant 50 % des cellules en culture.

Excipients à effet notoire : (voir rubrique 4.4)
Phénylalanine.....8 microgrammes
Sorbitol.....1,76 milligrammes

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable.

Avant reconstitution, le vaccin est une poudre lyophilisée blanche homogène pouvant présenter une rétractation à la base (culot en forme d'anneau possible).

Le solvant est une solution incolore limpide.

4 INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dengvaxia est indiqué dans la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 6 à 45 ans ayant avec un antécédent d'infection par le virus de la dengue confirmée par un test (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Dengvaxia doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Enfants et adultes âgés de 6 à 45 ans

Le schéma vaccinal consiste en trois injections d'une dose reconstituée (0,5 mL) administrées à 6 mois d'intervalle.

Dose de rappel

La valeur ajoutée d'un moment approprié pour la ou les doses de rappel n'a pas été établie. Les données actuellement disponibles sont incluses dans la rubrique 5.1.

Population pédiatrique âgée de moins de 6 ans.

Dengvaxia ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 4.4 et 4.8).

La tolérance et l'efficacité du vaccin chez les sujets âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.8 et 5.1).

Mode d'administration

Dengvaxia ne doit être administré qu'aux personnes ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue. L'antécédent d'infection par la dengue doit être confirmée par un test : soit documenté dans les antécédents médicaux, soit effectué avant la vaccination (voir rubrique 4.4).

Le vaccin doit être administré par voie sous-cutanée (SC), de préférence dans le haut du bras dans la région du deltoïde.

Ne pas administrer par voie intravasculaire.

Pour les instructions concernant la reconstitution de Dengvaxia avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou survenue après une administration antérieure de Dengvaxia ou d'un vaccin contenant les mêmes composants.
- Sujets présentant un déficit de l'immunité cellulaire congénital ou acquis, y compris les sujets ayant reçu des traitements immunosuppresseurs tels qu'une chimiothérapie ou une corticothérapie par voie générale à fortes doses (par exemple 20 mg ou 2 mg/kg de prednisone pendant au moins 2 semaines) au cours des 4 semaines précédant la vaccination.
- Sujets présentant une infection par le VIH symptomatique, ou asymptomatique accompagnée de signes d'altération de la fonction immunitaire.
- Femmes enceintes (voir rubrique 4.6).
- Femmes qui allaitent (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du vaccin administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement et une surveillance doit être assurée en cas de réaction anaphylactique survenant après l'administration du vaccin.

Maladie intercurrente

L'administration de Dengvaxia doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile ou aiguë, modérée à sévère.

Syncope

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, voire avant, toute vaccination, en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Des mesures doivent être mises en place pour prévenir toute blessure due à une chute et prendre en charge les réactions syncopales.

Dépistage pré vaccinal de l'infection antérieure par le virus de la dengue

Les sujets sans antécédent d'infection par le virus de la dengue ne doivent pas être vaccinés à cause d'un risque accru d'hospitalisation pour dengue et de dengue cliniquement sévère observé au cours du suivi à long terme des études cliniques chez les personnes vaccinées sans antécédent d'infection par le virus de la dengue (voir rubrique 4.8).

En l'absence de documentation d'une infection antérieure par le virus de la dengue, un antécédent d'infection doit être confirmé par le biais d'un test avant la vaccination (voir rubrique 4.2). Pour éviter la vaccination de sujets faux positifs, seules les méthodes d'analyses avec une performance adéquate en termes de spécificité et de réactivité croisée selon l'épidémiologie locale de la maladie doivent être utilisées conformément aux recommandations officielles.

Dans les zones non endémiques ou les zones de faible transmission, l'utilisation du vaccin doit être limitée aux personnes présentant une forte probabilité d'exposition future à la dengue.

Plus la proportion de vrais séropositifs est faible, plus le risque de faux séropositifs est élevé quel que soit le test utilisé pour déterminer le statut sérologique de la dengue.

Par conséquent, les tests effectués avant la vaccination et la vaccination doivent être limités aux personnes présentant une forte probabilité d'infection antérieure par la dengue (par exemple, les personnes ayant vécu auparavant ou ayant séjourné à plusieurs reprises dans des zones d'endémie). L'objectif est de minimiser le risque d'un test faussement positif.

Populations particulières

Les femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant au moins un mois après chaque dose (voir rubrique 4.6).

Voyageurs

Il n'existe pas de données cliniques en faveur de la vaccination des personnes vivant dans des zones non endémiques avec une faible probabilité d'infection antérieure par le virus de la dengue et qui ne voyagent qu'occasionnellement dans des zones endémiques, par conséquent, la vaccination de ces personnes n'est donc pas recommandée.

Protection

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue avec Dengvaxia chez tous les sujets vaccinés. Il est recommandé de continuer à appliquer des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustique après la vaccination.

Dengvaxia contient de la phénylalanine, du sodium et du sorbitol

Dengvaxia contient 8 microgrammes de phénylalanine par dose de 0,5 mL. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par un défaut d'élimination de la phénylalanine et son accumulation dans le corps.

Dengvaxia contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 0,5 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Dengvaxia contient 1,76 milligrammes de sorbitol par dose de 0,5 mL.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Chez les patients recevant un traitement par immunoglobulines ou des produits sanguins contenant des immunoglobulines, tels que du sang ou du plasma, il est recommandé d'attendre au moins 6 semaines et de préférence 3 mois, après la fin du traitement, avant d'administrer Dengvaxia afin d'éviter la neutralisation des virus atténués contenus dans le vaccin.

Dengvaxia ne doit pas être administré aux sujets ayant reçu des traitements immunosuppresseurs tels qu'une chimiothérapie ou une corticothérapie par voie générale à fortes doses au cours des 4 semaines précédant la vaccination (voir rubrique 4.3).

Utilisation avec d'autres vaccins

L'administration concomitante de Dengvaxia et du vaccin dTca (vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux acellulaire (adsorbé, à teneur réduite en antigène (s)) a été évaluée au cours d'une étude clinique (chez 629 sujets âgés de 9 à 60 ans séropositifs à l'inclusion pour le virus de la dengue). La non-infériorité de la réponse immunitaire humorale contre tous les antigènes dTca induite par la dose de rappel dTca administrée concomitamment avec la première dose de Dengvaxia a été atteinte comparativement à l'administration séquentielle, mesurée 28 jours après l'administration de la dose de rappel dTca chez des sujets séropositifs pour le virus de la dengue. Chez ces sujets, la première dose de Dengvaxia a induit une réponse immunitaire similaire (en termes de moyennes géométriques des titres [MGT] et de taux de séropositivité) contre les 4 sérotypes de la dengue dans les groupes administration concomitante et séquentielle.

L'administration concomitante de Dengvaxia et des vaccins HPV bivalents et quadrivalents (vaccin papillomavirus humain, recombinant) a été évaluée au cours de deux études cliniques (chez 305 sujets âgés de 9 à 14 ans séropositifs à l'inclusion pour le virus de la dengue, et 197 sujets âgés de 9 à 13 ans séropositifs à l'inclusion pour le virus de la dengue). La non-infériorité de la réponse immunitaire humorale des vaccins HPV bivalents et quadrivalents et de Dengvaxia à 28 jours après la dernière injection n'a pas pu être évaluée car le nombre de sujets évaluable était limité. Les analyses d'immunogénicité dans le groupe administration concomitante et dans le groupe administration séquentielle n'étaient que descriptives.

Le vaccin HPV bivalent a montré des MGTs similaires dans les groupes administration concomitante et séquentielle, et les ratios des MGTs entre les groupes (administration concomitante / administration séquentielle) étaient proches de 1 pour le HPV-16 et le HPV-18. Les ratios des MGTs entre les groupes (administration concomitante / administration séquentielle) étaient proches de 1 pour les 4 sérotypes de la dengue.

Pour le vaccin HPV quadrivalent, les ratios des MGTs entre les groupes (administration concomitante / administration séquentielle) étaient proches de 1 pour HPV-6, et d'environ 0,80 pour HPV-11, HPV-16 et HPV-18. Les ratios des MGTs entre les groupes (administration concomitante / administration séquentielle) étaient proches de 1 pour les sérotypes 1 et 4, et proche de 0,80 pour les sérotypes 2 et 3.

La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue

Dans aucune de ces études, n'a été mis en évidence une réactogénicité plus élevée ou un profil de tolérance différent lorsque les vaccins dTca ou HPV ont été administrés en même temps que Dengvaxia .

Si Dengvaxia doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés dans des sites d'injection différents.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

- Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
- Les données sur l'utilisation de Dengvaxia chez la femme enceinte sont limitées. Ces données ne sont pas suffisantes pour conclure sur l'absence d'effets potentiels de Dengvaxia au cours de la grossesse, du développement embryo-fœtal et du développement postnatal.
- Dengvaxia étant un vaccin vivant atténué, il est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant au moins un mois après chaque injection.

Allaitement

- Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur l'allaitement.
- Les données concernant l'excrétion du virus de la dengue dans le lait maternel sont très limitées.
- De plus, considérant que Dengvaxia est un vaccin vivant atténué et étant donné que les données post-commercialisation sur l'utilisation chez les femmes allaitantes sont très limitées, le vaccin est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été menée sur la fertilité.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dengvaxia a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Chez les sujets âgés de 6 à 45 ans, les réactions les plus fréquemment rapportées (quel que soit le statut sérologique contre le virus de la dengue avant la vaccination) étaient : céphalées (51 %), douleur au site d'injection (49 %), malaise (41 %), myalgies (41 %), asthénie (32 %), et fièvre (14 %).

Les effets indésirables survenaient dans les 3 jours suivant la vaccination, à l'exception de la fièvre qui apparaissait dans les 14 jours suivant l'injection. Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée et de courte durée (0 à 3 jours).

Les effets indésirables systémiques tendaient à être moins fréquents après les deuxième et troisième injections de Dengvaxia qu'après la première injection.

De très rares cas de réactions allergiques, dont des réactions anaphylactiques, ont été rapportés.

Dans l'ensemble, les mêmes effets indésirables, mais à des fréquences plus faibles, ont été observés chez les sujets séropositifs pour le virus de la dengue.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante:

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

Lors des études cliniques menées chez des sujets âgés de 6 à 45 ans, les effets indésirables recueillis dans les 28 jours suivant l'une des injections dans un sous-groupe évaluant la réactogénicité comprenant 1492 adultes et 4434 enfants, ainsi que les effets indésirables observés après la mise sur le marché du produit, sont présentés dans le **tableau 1** pour les enfants âgés de 6 à 17 ans et dans le **tableau 2** pour les adultes âgés de 18 à 45 ans.

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des études cliniques et rapportés après la mise sur le marché chez les enfants (6 à 17 ans)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Infection des voies aériennes supérieures
	Rare	Rhinopharyngite
Affections du système immunitaire	Très rare	Réactions allergiques dont réactions anaphylactiques*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Rare	Sensation vertigineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Rhinorrhée Toux Douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Vomissements
	Rare	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Rash Urticaire
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgies
	Rare	Cervicalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Malaise Asthénie Fièvre Réactions au site d'injection (douleur, érythème)
	Fréquent	Gonflement au site d'injection
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection (prurit, induration, hémorragie, hématome)
	Rare	Frissons

* Effets indésirables rapportés spontanément.

Tableau 2 : Effets indésirables observés au cours des études cliniques et rapportés après la mise sur le marché chez les adultes (18 à 45 ans)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Infection des voies aériennes supérieures Rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Très rare	Réactions allergiques dont réactions anaphylactiques*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Douleur oropharyngée Toux
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées Vomissements Sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgies
	Peu fréquent	Cervicalgie Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection Malaise Asthénie
	Fréquent	Fièvre Réactions au site d'injection (érythème, hématome, gonflement, prurit)
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection (induration, chaleur) Fatigue Frissons
	Rare	Hémorragie au site d'injection

* Effets indésirables rapportés spontanément.

Cas de dengue avec hospitalisation et/ou cliniquement sévère issus des données de suivi de tolérance à long terme

Une analyse exploratoire des données de suivi à long terme après la première injection lors de trois études d'efficacité a montré un risque accru d'hospitalisation pour dengue, y compris pour des cas de dengue cliniquement sévère (essentiellement dengue hémorragique de grade 1 ou 2 [OMS 1997]) chez les sujets vaccinés n'ayant pas d'antécédent d'infection par le virus de la dengue. Les données obtenues dans les essais cliniques pivots montrent que sur une période de 6 ans, le risque de dengue sévère chez les sujets n'ayant pas d'antécédent d'infection par le virus de la dengue est augmenté chez les sujets âgés de 6 à 16 ans vaccinés avec Dengvaxia par rapport aux sujets non vaccinés du même groupe d'âge. Les estimations issues de l'analyse des données à long terme indiquent que le risque accru survenait principalement pendant la troisième année suivant la première injection. Ce risque accru n'était pas observé chez les sujets ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

Données pédiatriques chez les sujets âgés de 6 ans à 17 ans

Des cas de fièvre et d'érythème au site d'injection ont été observés avec une fréquence plus élevée dans la population pédiatrique (effet indésirable très fréquent) que chez les adultes (effet indésirable fréquent).

L'urticaire (effet indésirable rare) n'a été rapportée que chez les sujets âgés de 6 à 17 ans (aucun cas chez les adultes).

Données pédiatriques chez les sujets âgés de moins de 6 ans, c'est-à-dire en dehors de l'âge concerné par l'indication

Le sous-groupe évaluant la réactogénicité chez les sujets âgés de moins de 6 ans comprend 2192 sujets répartis comme suit : 1287 sujets âgés de moins de 2 ans et 905 sujets âgés de 2 à 5 ans.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, en comparaison avec les enfants de plus de 6 ans, un gonflement au site d'injection a été observé plus fréquemment (fréquence : très fréquent) et des événements indésirables supplémentaires ont été rapportés (fréquence : peu fréquent) : rash maculo-papuleux et diminution de l'appétit.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, n'ayant pas d'antécédent d'infection par le virus de la dengue, les données de suivi à long terme de tolérance ont montré un risque accru de dengue nécessitant une hospitalisation, y compris de dengue cliniquement sévère, chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés (voir rubrique 4.4).

Chez les enfants de moins de 2 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après toute injection de Dengvaxia étaient : fièvre, irritabilité, perte de l'appétit, pleurs anormaux et sensibilité au site d'injection.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins viraux, Code ATC : J07BX / non encore attribué

Mécanisme d'action

Dengvaxia contient des virus vivants atténués. Après administration, les virus se répliquent localement et déclenchent une réponse en anticorps neutralisants et une réponse à médiation cellulaire contre les quatre sérotypes du virus de la dengue (voir données détaillées ci-dessous, sous-rubrique Immunogénicité).

Efficacité clinique

L'efficacité clinique de Dengvaxia a été évaluée au cours de trois études : une étude supportrice d'efficacité de phase IIb (CYD23) en Thaïlande et deux études pivots d'efficacité de phase III à grande échelle, CYD14 en Asie (Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande, Vietnam) et CYD15 en Amérique Latine (Brésil, Colombie, Honduras, Mexique, Porto Rico).

Dans l'étude de phase IIb, un total de 4002 sujets âgés de 4 à 11 ans a été randomisé pour recevoir soit Dengvaxia soit le contrôle, indépendamment d'un antécédent d'infection par le virus de la dengue. Parmi ces sujets, 3285 sujets étaient âgés de 6 à 11 ans (2184 pour le groupe Dengvaxia et 1101 pour le groupe contrôle).

Dans les deux études pivots de phase III (CYD14 et CYD15), un total d'environ 31 000 sujets âgés de 2 à 16 ans a été randomisé pour recevoir soit Dengvaxia soit un placebo, indépendamment d'un antécédent d'infection par le virus de la dengue. Parmi ces sujets, 19107 sujets ayant reçu Dengvaxia (5193 sujets pour CYD14 et 9538 pour CYD15) et chez 8596 sujets ayant reçu le placebo (2598 pour CYD14 et 6940 pour CYD15) étaient âgés de 6 à 16 ans.

Au début des études CYD14 et CYD15, la séroprévalence de la dengue pour la population totale dans les sites d'investigation allait de 52,8 % à 81,1 % dans l'étude CYD14 (Asie-Pacifique) et de 55,7 % à 92,7 % dans l'étude CYD15 (Amérique Latine).

L'efficacité a été évaluée au cours d'une Phase Active d'une durée de 25 mois, durant laquelle la surveillance mise en place était destinée à maximiser la détection de tous les cas de dengue virologiquement confirmée (DVC) symptomatique quelle que soit la sévérité. La détection des cas de dengue symptomatique a commencé le jour de la première injection et s'est poursuivie jusqu'à 13 mois après la troisième injection.

Pour le critère principal d'évaluation, l'incidence des cas de DVC symptomatique survenant pendant la période de 12 mois à partir du 28^{ème} jour suivant la troisième injection a été comparée entre le groupe Dengvaxia et le groupe contrôle.

Des analyses exploratoires d'efficacité du vaccin selon le statut sérologique de la dengue, mesuré par le test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse (PRNT50) lors de l'inclusion (avant la première injection), ont été réalisées dans le sous-groupe évaluant l'immunogénicité chez 2000 sujets dans chacune des études CYD14 et CYD 15 et chez 300 sujets dans l'étude CYD23. Sur les 2580 sujets âgés de 6 à 16 ans dans ce sous-groupe (environ 80 %), qui étaient séropositifs pour le virus de la dengue à l'inclusion, 1729 sujets ont reçu le vaccin (656 sujets dans CYD14 et 1073 sujets dans CYD15) et 851 sujets ont reçu le placebo (339 sujets dans CYD14 et 512 dans CYD15) (voir également sous-rubrique Immunogénicité).

Données d'efficacité clinique chez les sujets âgés de 6 à 16 ans vivant dans des zones endémiques, quel que soit le statut sérologique à l'inclusion

Les résultats sur l'efficacité vaccinale (EV) selon le critère d'évaluation principal (cas de DVC symptomatique survenus sur la période de 25 mois suivant la première dose chez les sujets âgés de 6 à 16 ans (quel que soit le statut sérologique à l'inclusion) sont présentés dans le **tableau 3** pour les études CYD14, CYD15 et CYD23.

Tableau 3 : Efficacité vaccinale contre la DVC symptomatique due à l'un des quatre sérotypes quel qu'il soit sur la période de 25 mois suivant la première dose chez les sujets de 6 à 16 ans (quel que soit le statut sérologique à l'inclusion).

	CYD14		CYD15		CYD23		Données combinées CYD14 + CYD15		Données combinées ** CYD14 + CYD15 + CYD23	
	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle
Cas / personne-années	166/1035 2	220/5039	227/26883	385/1320 4	62/4336	46/2184	393/37235	605/1824 3	455/41571	651/2042 7
% EV (IC 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 : nombre de sujets par étude

Cas : nombre de sujets avec au moins un épisode de DVC symptomatique au cours de la période étudiée.

Personne-années : somme des périodes à risque (en années) par sujet pendant la durée de l'étude.

IC : intervalle de confiance.

** Les résultats combinés de CYD14, 15 et 23 doivent être interprétés avec précaution en raison des différences dans le test de confirmation de la dengue et dans la définition de syndrome fébrile aigu entre CYD14/15 et CYD23.

Chez les sujets âgés de 6 à 16 ans, l'efficacité de Dengvaxia contre la dengue virologiquement confirmée (DVC) symptomatique causée par l'un des quatre sérotypes a été démontrée dans les trois études CYD14, CYD15 et CYD23 (voir **tableau 3**).

Données d'efficacité clinique chez les sujets âgés de 6 à 16 ans vivant dans des zones endémiques, séropositifs au virus de la dengue à l'inclusion

EV contre les cas de DVC symptomatique chez les sujets âgés de 6 à 16 ans

Les résultats en termes d'efficacité vaccinale (EV) selon l'analyse exploratoire des cas de DVC symptomatique sur la période de 25 mois après la première dose chez les sujets âgés de 6 à 16 ans,

séropositifs au virus de la dengue à l'inclusion, sont présentés dans le **tableau 4** pour le sous-groupe évaluant l'immunogénicité pour les études CYD14, CYD15 et CYD23.

Tableau 4 : Efficacité vaccinale contre les cas de DVC symptomatique due à l'un des quatre sérotypes sur la période de de 25 mois suivant la première dose chez les sujets de 6 à 16 ans (séropositifs au virus de la dengue à l'inclusion)

	CYD14		CYD15		CYD23		Données combinées CYD14 + CYD15		Données combinées ** CYD14 + CYD15 + CYD23	
	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle	Groupe vaccinal	Groupe contrôle
Cas / personne-années	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
% EV (IC 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 : nombre de sujets par étude

Cas : nombre de sujets avec au moins un épisode de DVC symptomatique au cours de la période étudiée.

Personne-années : somme des périodes à risque (en années) par sujet pendant la durée de l'étude.

IC : intervalle de confiance.

NC : Non calculé (l'absence de cas dans le groupe vaccinal et le groupe contrôle ne permet pas de calculer VE ni IC)

*Les résultats combinés de CYD14, 15 et 23 doivent être interprétés avec précaution en raison des différences dans le test de confirmation de la dengue et dans la définition de syndrome fébrile aigu entre CYD14/15 et CYD23.

Les quatre sérotypes ont contribué à l'efficacité vaccinale (EV) globale. Les données sont limitées car le statut immunologique à l'inclusion a été initialement collecté dans un sous-groupe limité de sujets. L'EV contre les DVC symptomatiques dues au sérotype 1 [76,8 (46,1 ; 90,0)] et au sérotype 2 [55,5 (-15,5 ; 82,8)] a tendance à être plus faible par rapport aux sérotypes 3 [89,6 (63,7 ; 97,0)] et au sérotype 4 [96,5 (73,4 ; 99,5)] sur la période de 25 mois après la première injection, chez les sujets âgés de 6 à 16 ans séropositifs à l'inclusion (sous-groupe d'immunogénicité des études CYD14, CYD15 et CYD23).

L'efficacité a tendance à être légèrement inférieure chez les enfants âgés de 6 à 8 ans par rapport aux enfants âgés de 9 à 16 ans.

EV contre les cas de DVC nécessitant une hospitalisation et de DVC sévères chez les sujets âgés de 6 à 16 ans

Chez les sujets âgés de 6 à 16 ans, séropositifs au virus de la dengue à l'inclusion (sous-groupe évaluant l'immunogénicité), deux cas de DVC cliniquement sévères dans l'étude CYD14 et un cas dans l'étude CYD15 ont été rapportés sur la période de 25 mois suivant la première injection dans le groupe contrôle dans chacune des études (CYD14 et CYD15) comparativement à aucun dans le groupe vaccinal. Huit cas de DVC nécessitant une hospitalisation dans l'étude CYD14 ont été rapportés dans le groupe contrôle contre un cas dans le groupe vaccinal et deux cas de DVC nécessitant une hospitalisation dans l'étude CYD15 ont été rapportés dans le groupe contrôle contre aucun dans le groupe vaccinal. Ces données ne sont pas concluantes en raison du faible nombre de cas dans le sous-groupe évaluant l'immunogénicité.

L'efficacité a été évaluée dans les zones d'endémie modérées à élevées. Le niveau de la protection ne peut pas être extrapolée à d'autres situations épidémiologiques.

Données d'efficacité clinique chez les sujets âgés de 17 à 45 ans vivant dans des zones endémiques

Aucune étude d'efficacité clinique n'a été menée chez des sujets de 17 à 45 ans vivant dans des zones endémiques. L'efficacité clinique du vaccin est basée sur l'extrapolation des données

d'immunogénicité (voir ci-dessous, rubrique Données d'immunogénicité chez les sujets âgés de 18 à 45 ans vivant dans des zones endémiques).

Protection à long terme

Des données limitées suggèrent une tendance à la baisse de l'efficacité au fil du temps. Au cours des 2 dernières années de suivi (Année 5 et 6) suivant la dose initiale, l'efficacité du vaccin contre la DVC symptomatique (sous-groupe d'immunogénicité, études CYD14+CYD15 combinées) était de 14,6 % (IC à 95 % : -74,7 ; 58,3) chez les sujets âgés de 6 à 16 ans avec un antécédent d'infection par le virus de la dengue. La persistance de l'efficacité peut varier selon les situations épidémiologiques.

1. Immunogénicité

Aucun corrélat immunologique de protection n'a été établi. Au cours du développement clinique, des données d'immunogénicité ont été recueillies chez un total de 7262 sujets âgés de 9 mois à 60 ans ayant reçu au moins une dose du vaccin.

Sur ces sujets, 3498 sujets au total âgés de 6 ans à 45 ans vivant dans des zones endémiques et immunisés contre la dengue ont reçu au moins une dose de Dengvaxia. La majorité des sujets étaient âgés de 6 à 17 ans (n = 2836).

Au cours du développement clinique, les titres d'anticorps neutralisants contre chaque sérotype étaient mesurés par le test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse (PRNT) et présentés sous forme de moyennes géométriques des titres (MGT).

Dans les tableaux ci-dessous, le statut sérologique pour le virus de la dengue à l'inclusion (avant la première injection) était défini comme suit:

- séropositivité pour le virus de la dengue en cas de titre PRNT50 \geq 10 [1/dil] (limite inférieure de quantification, LIQ) contre au moins un sérotype ;
- séronégativité pour le virus de la dengue en cas de titre PRNT50 < à la limite inférieure de quantification contre l'un des quatre sérotypes.

Données d'immunogénicité pour les sujets âgés de 6 à 8 ans dans les zones endémiques.

Les MGTs à l'inclusion et à 28 jours après la 3^{ème} dose chez les sujets âgés de 6 à 8 ans dans l'étude CYD14 sont présentés dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : Immunogénicité chez les sujets séropositifs au virus de la dengue âgés de 6 à 8 ans vivant dans des zones endémiques, dans l'étude CYD14.

Étude	N	Sérotype 1		Sérotype 2		Sérotype 3		Sérotype 4	
		MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)
CYD14	485	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 : nombre de sujets pour lesquels le titre d'anticorps pour le critère d'immunogénicité pertinent était disponible.

Les sujets séropositifs pour le virus de la dengue correspondent aux sujets ayant des titres \geq LIQ contre au moins un sérotype du virus de la dengue à l'inclusion.

IC : Intervalle de Confiance.

CYD14 : Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande, Vietnam.

Données d'immunogénicité chez les sujets âgés de 9 à 17 ans vivant dans des zones endémiques

Les MGTs à l'inclusion et à 28 jours après la 3^{ème} dose chez les sujets âgés de 9 à 16 ans dans les études CYD14 et CYD15 sont présentées dans le **tableau 6**.

Tableau 6 : Immunogénicité chez les sujets âgés de 9 à 16 ans séropositifs pour le virus de la dengue, vivant dans des zones endémiques et inclus dans les études CYD14 et CYD15

Étude	N	Sérotype 1		Sérotype 2		Sérotype 3		Sérotype 4	
		MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)
CYD14	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)
CYD15	1048	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 : nombre de sujets pour lesquels le titre d'anticorps pour le critère d'immunogénicité pertinent était disponible.

Les sujets séropositifs pour le virus de la dengue correspondent aux sujets ayant des titres \geq LIQ contre au moins un sérotype du virus de la dengue à l'inclusion.

IC : intervalle de confiance.

CYD14: Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande, Vietnam.

CYD15: Brésil, Colombie, Honduras, Mexique, Porto-Rico.

Données d'immunogénicité chez les sujets âgés de 18 à 45 ans vivant dans des zones endémiques

L'immunogénicité de la formulation finale du vaccin dengue CYD, chez les adultes âgés de 18 à 45 ans vivant dans les zones endémiques, a été évaluée au cours de trois études, toutes menées dans la région Asie-Pacifique (CYD22 au Vietnam, CYD28 à Singapour et CYD47 en Inde).

Les MGTs à l'inclusion et à 28 jours après la 3^{ème} dose chez les sujets âgés de 18 à 45 ans sont présentées dans le **tableau 7**.

Tableau 7 : Immunogénicité chez les sujets séropositifs pour le virus de la dengue âgés de 18 à 45 ans vivant dans des zones endémiques

Étude	N	Sérotype 1		Sérotype 2		Sérotype 3		Sérotype 4	
		MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)	MGT avant la dose 1 (IC 95 %)	MGT après la dose 3 (IC 95 %)
CYD22	19	408 (205 ; 810)	785 (379 ; 1626)	437 (240 ; 797)	937 (586 ; 1499)	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 ; 1211)	80.7 (61,3 ; 106)	413 (331 ; 516)

N : nombre de sujets pour lesquels le titre d'anticorps pour le critère d'immunogénicité pertinent était disponible.

Les sujets séropositifs pour le virus de la dengue correspondent aux sujets ayant des titres \geq LIQ contre au moins un sérotype du virus de la dengue lors de l'inclusion.

IC : intervalle de confiance.

CYD28: pays à faible endémie.

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapour; CYD47: Inde.

L'extrapolation de l'efficacité est basée sur les données présentées ci-dessus et l'ensemble des résultats. Les données d'immunogénicité issues des études menées chez des adultes âgés de 18 à 45 ans vivant dans des régions endémiques montrent qu'après administration de la 3^{ème} dose, les MGT contre chaque sérotype sont généralement plus élevées chez les adultes que chez les enfants et adolescents inclus dans les études CYD14 et CYD15. Par conséquent, une protection est attendue chez les adultes vivant dans des zones endémiques, bien que l'ampleur de l'efficacité réelle par rapport à celle observée chez les enfants et les adolescents soit inconnue.

Persistence à long terme des anticorps

Les MGTs ont persisté après la dose 3 jusqu'à 5 ans chez les sujets âgés de 6 ans et plus dans les études CYD14 et CYD15. A l'année 5 après la troisième injection, les MGTs étaient toujours plus élevées que les MGTs avant la vaccination malgré une diminution des MGTs contre les quatre sérotypes par rapport aux MGTs après la dose 3. Les niveaux des MGTs dépendent de l'âge et du statut sérologique pour le virus de la dengue avant la vaccination.

L'effet d'une dose de rappel a été évalué chez des sujets âgés de 9 à 50 ans vivant en zone d'endémie après un schéma de 3 doses (études CYD63, CYD64, CYD65). Après le rappel, aucune augmentation ou une augmentation transitoire modeste des titres d'Ac neutralisants a été observée. L'effet de la dose rappel était variable selon les sérotypes et les études. Il existe un effet de rappel insuffisant/limité avec Dengvaxia qui n'est toujours pas compris en termes de mécanismes et d'implications cliniques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée (incluant l'évaluation de la tolérance locale) et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Il n'a pas été observé d'excrétion de l'ARN de Dengvaxia dans une étude de distribution et d'excrétion, d'où l'absence de risque de dissémination dans l'environnement ou de transmission à partir des sujets vaccinés.

Une étude de neurovirulence a montré que le vaccin dengue CYD n'est pas neurotoxique.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Acides aminés essentiels dont phénylalanine

Acides aminés non essentiels

Chlorhydrate d'arginine

Saccharose

Tréhalose dihydraté

Sorbitol (E420)

Trométamol

Urée

Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH

Solvant :

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Dengvaxia ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution avec le solvant fourni, Dengvaxia doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et doit être utilisé dans les 6 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution de Dengvaxia, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Poudre (5 doses) en flacon (verre de type I) avec un bouchon (halobutyle) et une capsule de type flip-off (aluminium, polypropylène) + 2,5 mL de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (halobutyle) et une capsule de type flip-off (aluminium, polypropylène).

Boîte de 5.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Éviter tout contact avec des désinfectants car ils peuvent inactiver les virus vaccinaux.

Dengvaxia doit être reconstitué avant administration.

Dengvaxia est reconstitué en transférant la totalité du solvant (solution de chlorure de sodium à 0,9 %) fourni dans le flacon de 5 doses muni d'une capsule de type flip-off de couleur gris foncé dans le flacon de 5 doses de poudre lyophilisée muni d'une capsule de type flip-off de couleur marron à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles.

4. Utiliser une seringue et une aiguille stériles pour le transfert du solvant.
5. Transférer la totalité du solvant fourni dans le flacon (muni d'une capsule flip-off gris foncé) dans le flacon contenant la poudre (muni d'une capsule flip-off marron).
6. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.

La suspension doit être examinée avant l'administration. Après reconstitution, Dengvaxia se présente sous forme de liquide incolore limpide contenant éventuellement des particules blanches à transparentes (de nature endogène).

Après dissolution complète, prélever dans une seringue stérile une dose de 0,5 mL de la suspension reconstituée. Une nouvelle seringue stérile et une nouvelle aiguille stérile doivent être utilisées pour le prélèvement de chacune des 5 doses. La taille recommandée de l'aiguille à utiliser est 23G ou 25G.

Avant chaque injection, la solution reconstituée doit être à nouveau tournée doucement.

Après reconstitution avec le solvant fourni, Dengvaxia doit être utilisé dans les 6 heures.

Les flacons partiellement utilisés doivent être conservés entre 2 °C et 8 ° C (dans un réfrigérateur) et à l'abri de la lumière.

Toutes les doses de vaccin restantes doivent être éliminées à la fin de la séance de vaccination et au plus tard dans les 6 heures après la reconstitution.

Un flacon multidose partiellement utilisé doit être jeté immédiatement si :

- Le prélèvement de la dose n'a pas été strictement réalisé en condition stérile.
- Une nouvelle seringue stérile et une nouvelle aiguille stérile n'ont pas été utilisées pour la reconstitution ou le prélèvement de chacune des doses précédentes.
- On soupçonne que le flacon partiellement utilisé a été contaminé.
- Il y a des signes de contamination, tels qu'un changement d'aspect.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, France

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1338/005

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 12 Décembre 2018

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. <FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET > FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

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

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant le lancement de Dengvaxia dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'accorder avec l'autorité nationale compétente sur le contenu et le format du matériel pédagogique incluant le plan de communication, les modalités de distribution et les autres aspects du programme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que, dans chaque État membre dans lequel Dengvaxia est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Dengvaxia ont reçu le matériel pédagogique suivant:

- Matériel pédagogique à destination des médecins

Le matériel pédagogique à destination des médecins doit contenir:

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le Guide pour les professionnels de santé

Le Guide pour les professionnels la santé doit contenir les éléments clés suivant :

- Il existe un risque accru de dengue sévère et / ou d'hospitalisation suite à la vaccination chez des personnes sans antécédent d'infection par le virus de la dengue;
- Avant la vaccination, les professionnels de santé doivent documenter l'antécédent d'infection par le virus de la dengue, qui doit être évalué sur la base d'un antécédent de dengue confirmée biologiquement ou par le biais d'analyses sérologiques ;
- Les professionnels de santé doivent être informés que les méthodes d'analyses à utiliser doivent avoir une performance adéquate en matière de spécificité et de réactivité croisée basée sur l'épidémiologie locale de la maladie ;
- Les professionnels de santé doivent être informés des signes d'alerte précoces de la dengue.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Poudre (1 dose) en flacon + 0,5 mL de solvant en seringue préremplie avec 2 aiguilles séparées.

Poudre (1 dose) en flacon + 0,5 mL de solvant en seringue préremplie

Boîte de 1 ou 10.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dengvaxia, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin dengue quadrivalent (vivant, atténué)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient 4,5 à 6,0 log₁₀ DICC₅₀ de chaque sérotype (1, 2, 3 et 4) du virus chimérique fièvre jaune/dengue (vivant, atténué).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre : acides aminés essentiels dont phénylalanine, acides aminés non essentiels, chlorhydrate d'arginine, saccharose, tréhalose dihydraté, sorbitol, trométamol, urée, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

Solvant : chlorure de sodium (0,4 %), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre (1 dose) en flacon + 0,5 mL de solvant en seringue préremplie avec 2 aiguilles séparées

Poudre (1 dose) en flacon + 0,5 mL de solvant en seringue préremplie

Boîte de 1 ou 10

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée (après reconstitution)

Lire la notice avant utilisation et voir les instructions pour la reconstitution.

Dengvaxia doit être reconstitué avec le solvant fourni.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP{MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**À conserver au réfrigérateur.**

Ne pas congeler. À conserver à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, utiliser immédiatement.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1338/001

EU/1/18/1338/002

EU/1/18/1338/003

EU/1/18/1338/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Dengvaxia - Poudre (1 dose) en flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dengvaxia poudre pour suspension injectable
Vaccin dengue quadrivalent (vivant, atténué)
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP{MM/AAAA}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose
1 D

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Dengvaxia - Solvant en seringue préremplie (0,5 mL)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour reconstitution de Dengvaxia
NaCl (0,4 %)

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP{MM/AAAA}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose - 0,5 mL
1 D

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
Dengvaxia - Poudre (5 doses) en flacon + 2,5 mL de solvant en flacon. Boîte de 5.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dengvaxia, poudre et solvant pour suspension injectable en flacon multidose
Vaccin dengue quadrivalent (vivant, atténué)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient 4,5 à 6,0 log₁₀ DICC₅₀ de chaque sérotype (1, 2, 3 et 4) du virus chimérique fièvre jaune/dengue (vivant, atténué).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre : acides aminés essentiels dont phénylalanine, acides aminés non essentiels, chlorhydrate d'arginine, saccharose, tréhalose dihydraté, sorbitol, trométamol, urée, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

Solvant : chlorure de sodium (0,9 %), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre (5 doses) en flacon + 2,5 mL de solvant en flacon
Boîte de 5

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée (après reconstitution)
Lire la notice avant utilisation et voir les instructions pour la reconstitution.
Dengvaxia doit être reconstitué avec le solvant fourni.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP{MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler. À conserver à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, utiliser dans les 6 heures si conservé entre 2°C et 8°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1338/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Dengvaxia - Poudre (5 doses) en flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dengvaxia poudre pour suspension injectable
Vaccin dengue quadrivalent (vivant, atténué)
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP{MM/AAAA}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 doses
5 D

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Dengvaxia - Solvant en flacon (2,5 mL)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour reconstitution de Dengvaxia
NaCl (0,9 %)

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP{MM/AAAA}

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 doses - 2,5 mL
5 D

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Dengvaxia, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie Vaccin dengue quadrivalent (vivant, atténué)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que vous ou votre enfant receviez ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce vaccin a été personnellement prescrit à vous-même ou à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Dengvaxia et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant receviez Dengvaxia
3. Comment utiliser Dengvaxia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Dengvaxia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dengvaxia et dans quels cas est-il utilisé ?

Dengvaxia est un vaccin. Il est utilisé pour aider à vous protéger ou à protéger votre enfant contre la dengue causée par les sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue. Il contient des versions de ces quatre types du virus qui ont été affaiblies de façon à ce qu'elles ne puissent pas causer la maladie.

Dengvaxia est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 6 à 45 ans) ayant déjà été infectés par le virus de la dengue confirmée avec un test (voir aussi rubriques 2 et 3).

Dengvaxia doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

Comment agit le vaccin ?

Dengvaxia stimule les défenses naturelles de l'organisme (le système immunitaire) pour produire des anticorps qui aideront à protéger contre les virus qui causent la dengue si l'organisme est exposé par la suite à ces virus.

Qu'est-ce que la dengue ?

La dengue est une infection virale qui se transmet par la piqûre d'un moustique infecté de l'espèce *Aedes*. Le virus peut se transmettre d'une personne infectée à d'autres personnes par l'intermédiaire des piqûres de moustique pendant environ 4 à 5 jours (12 jours au maximum) après l'apparition des premiers symptômes. La dengue ne se transmet pas directement d'une personne à une autre.

La dengue se traduit par des symptômes comprenant fièvre, maux de tête, douleur à l'arrière des yeux, douleurs musculaires et articulaires, nausées, vomissements, ganglions enflés ou éruption cutanée. Les

symptômes durent en général de 2 à 7 jours. Il est également possible d'être atteint de la dengue mais sans présenter de symptômes (« dengue asymptomatique »).

La dengue peut parfois être suffisamment sévère pour nécessiter une hospitalisation et, dans de rares cas, elle peut entraîner le décès. La dengue sévère peut provoquer une forte fièvre et un ou plusieurs des symptômes suivants : douleurs abdominales (au ventre) intenses, vomissements persistants, respiration rapide, saignements importants, saignements dans l'estomac, saignements des gencives, fatigue, agitation, coma, convulsions et défaillance des organes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant receviez Dengvaxia ?

Pour être sûr que Dengvaxia vous convient ou convient à votre enfant, il est important de dire à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si l'un des cas ci-dessous s'applique à vous ou à votre enfant. S'il y a quoi que ce soit que vous ne comprenez pas demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère de vous l'expliquer.

N'utilisez jamais Dengvaxia si vous ou votre enfant :

- savez que vous êtes allergique aux substances actives ou à l'un des autres composants de Dengvaxia (mentionnés dans la rubrique 6)
- avez présenté dans le passé une réaction allergique après avoir reçu Dengvaxia. Les signes de réaction allergique peuvent être une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, des difficultés pour respirer et un gonflement du visage et de la langue
- avez un système immunitaire (défenses naturelles de l'organisme) affaibli. Cela peut être dû à une anomalie génétique, à l'infection par le VIH ou à des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire (comme de fortes doses de corticoïdes ou une chimiothérapie). Dans le dernier cas, votre médecin n'administrera pas Dengvaxia avant quatre semaines suivant l'arrêt de votre traitement
- êtes enceinte ou allaitez.

Avertissements et précautions

Si vous ou votre enfant n'avez jamais été infecté par le virus de la dengue avant la vaccination, vous pouvez présenter un risque accru de développer une forme plus grave de la dengue pouvant entraîner une hospitalisation si vous vous faites par la suite piquer par un moustique infecté par le virus. Avant l'administration de Dengvaxia, votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vérifiera si vous ou votre enfant avez déjà été infecté par le virus de la dengue et vous indiquera si un test doit être effectué.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Dengvaxia si vous ou votre enfant :

- avez une fièvre modérée à forte ou une maladie aiguë. Vous ou votre enfant ne devez pas recevoir Dengvaxia avant d'avoir récupéré.
- avez eu dans le passé des problèmes de santé après avoir reçu un vaccin. Votre médecin évaluera soigneusement les risques et les bénéfices de la vaccination.
- vous êtes déjà évanoui(e) lors d'une vaccination. Un évanouissement, et parfois une chute, peuvent survenir (essentiellement chez les adolescents) après, voire avant, toute injection avec une aiguille.
- êtes allergique au latex. Les tip-caps (capuchons) des seringues préremplies contiennent un dérivé de latex naturel qui pourrait provoquer des réactions allergiques.

Voyageurs

La vaccination n'est pas recommandée si vous n'avez jamais vécu dans une région où les infections par le virus de la dengue surviennent régulièrement ou si vous prévoyez de voyager

qu'occasionnellement dans une région où des infections par le virus de la dengue surviennent régulièrement.

Information importante à propos de la protection conférée

Comme tout vaccin, Dengvaxia peut ne pas protéger toutes les personnes vaccinées. Vous devez continuer à vous protéger des piqûres de moustique, même après la vaccination.

Après la vaccination, vous devez consulter un médecin si vous ou votre enfant pensez que vous pourriez être infecté(e) par le virus de la dengue et que vous présentez l'un des symptômes suivants : forte fièvre, douleurs abdominales intenses, vomissements persistants, respiration rapide, saignements des gencives, fatigue, agitation et vomissement de sang.

Mesures de protection supplémentaires

Vous devez prendre des précautions pour éviter les piqûres de moustique. Cela comprend l'utilisation de répulsifs à insectes, le port de vêtements protecteurs et l'utilisation de moustiquaires.

Jeunes enfants

Les enfants âgés de moins de 6 ans ne doivent pas recevoir le vaccin.

Autres médicaments ou vaccins et Dengvaxia

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre vaccin ou médicament.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous recevez l'un des médicaments suivants :

- des médicaments qui affaiblissent les défenses naturelles de l'organisme (système immunitaire) comme de fortes doses de corticoïdes ou une chimiothérapie. Dans ce cas, votre médecin n'administrera pas Dengvaxia avant quatre semaines suivant l'arrêt de votre traitement, car Dengvaxia pourrait moins bien fonctionner ;
- des médicaments appelés « immunoglobulines » ou des produits sanguins contenant des immunoglobulines, comme le sang ou le plasma. Dans ce cas, votre médecin n'administrera pas Dengvaxia avant six semaines, et de préférence trois mois, suivant l'arrêt de votre traitement, car Dengvaxia pourrait moins bien fonctionner.

Dengvaxia peut être administré en même temps que le vaccin contre la diphtérie, le tétanos, et la coqueluche ou les vaccins recombinants contre le papillomavirus humain.

L'administrations concomitante de plusieurs vaccins doit être réalisée dans différents sites d'injection.

Grossesse et allaitement

Vous ou votre fille ne devez pas recevoir Dengvaxia si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous ou votre fille :

- êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pour éviter une grossesse pendant au moins un mois après chaque injection de Dengvaxia ;
- pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Dengvaxia.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Dengvaxia a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Dengvaxia contient de la phénylalanine, du sodium et du sorbitol

Dengvaxia contient 41 microgrammes de phénylalanine par dose de 0,5 mL. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par un défaut d'élimination de la phénylalanine et son accumulation dans le corps.

Dengvaxia contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 0,5 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Dengvaxia contient 9,38 milligrammes de sorbitol par dose de 0,5 mL.

3. Comment utiliser Dengvaxia

Un antécédent d'infection par le virus de la dengue doit être confirmé par un test : soit documenté dans les antécédents médicaux, soit effectué avant la vaccination.

Dengvaxia est administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère en injection sous la peau (injection sous-cutanée) dans le haut du bras. Il ne doit pas être injecté dans un vaisseau sanguin.

Vous ou votre enfant recevrez 3 injections de 0,5 mL, chacune à 6 mois d'intervalle.

- La première injection sera administrée à la date choisie ou planifiée.
- La deuxième injection sera administrée 6 mois après la première injection.
- La troisième injection sera administrée 6 mois après la deuxième injection.

Dengvaxia doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

Les instructions destinées aux professionnels de santé pour la préparation du vaccin figurent à la fin de la notice.

En cas d'omission d'une injection de Dengvaxia

- Si vous ou votre enfant avez raté une injection planifiée, votre médecin décidera de la date à laquelle l'injection omise doit être administrée. Il est important que vous ou votre enfant suiviez les instructions de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère à propos de l'injection suivante.
- Si vous oubliez ou si vous ne pouvez pas revenir au moment planifié, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, Dengvaxia peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques graves (anaphylactiques)

En cas d'apparition de l'un de ces symptômes après que vous avez quitté l'établissement médical où vous ou votre enfant avez reçu une injection, **contactez immédiatement un médecin :**

- difficultés pour respirer
- coloration bleue de la langue ou des lèvres
- rash
- gonflement du visage ou de la gorge
- tension faible provoquant un étourdissement ou un évanouissement
- sensation subite et intense de malaise avec chute de tension provoquant un étourdissement et une perte de conscience, des battements de cœur rapides liés à une respiration difficile.

Ces signes ou symptômes (réactions anaphylactiques) apparaissent généralement peu après l'injection, pendant que la personne vaccinée est encore dans le service ou le cabinet du médecin. Ils peuvent également survenir très rarement après tout vaccin (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Autres réactions graves

Certaines personnes qui n'avaient pas été infectées par le virus de la dengue avant la vaccination peuvent avoir un risque augmenté de présenter une forme plus grave de la dengue nécessitant une hospitalisation si elles sont par la suite piquées par un moustique infecté par le virus. Cette augmentation du risque peut débuter principalement au cours de la troisième année suivant la première injection.

Autres effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant les études menées chez des enfants, des adolescents et des adultes. Dans la majorité des cas, les effets indésirables sont survenus dans les trois jours suivant l'injection de Dengvaxia.

Très fréquent : (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête
- douleurs musculaires (myalgies)
- sensation de malaise général
- faiblesse (asthénie)
- réactions au site d'injection : douleur et rougeur (érythème)
- fièvre.

Fréquent : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- réactions au site d'injection : ecchymose (hématome), gonflement et démangeaisons (prurit).

Peu fréquent : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections du nez ou de la gorge (voies respiratoires supérieures)
- douleur ou gonflement du nez ou de la gorge (rhinopharyngite)
- sensation d'étourdissement
- mal de gorge (douleur oropharyngée)
- toux
- envie de vomir (nausées)
- vomissements
- rash (éruption cutanée)
- douleurs dans le cou
- frissons
- durcissement de la peau au site d'injection (induration au site d'injection)
- hémorragie au site d'injection.

Très rare : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- réactions allergiques.

Autres effets indésirables chez les adultes :

Peu fréquent : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- gonflement des ganglions (lymphadénopathie)
- sécheresse de la bouche
- douleurs articulaires (arthralgies)
- chaleur au site d'injection
- fatigue.

Autres effets indésirables chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 ans à 17 ans) :

Rare: (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- nez qui coule (rhinorrhée)
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons (urticaire).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Dengvaxia

Tenir Dengvaxia hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Dengvaxia après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le vaccin dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

Après mélange (reconstitution) avec le solvant fourni, le produit doit être utilisé immédiatement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Dengvaxia

- Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient 4,5 à 6,0 log₁₀ DICC₅₀* de chaque sérotype (1, 2, 3 et 4) du virus chimérique fièvre jaune/dengue (vivant, atténué)**.
* DICC₅₀ : dose infectant 50 % des cellules en culture.
** Produit sur cellules Vero par la technique de l'ADN recombinant. Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).
- Les autres composants sont : acides aminés essentiels dont phénylalanine, acides aminés non essentiels, chlorhydrate d'arginine, saccharose, tréhalose dihydraté, sorbitol (E420), trométamol, urée, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables et acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.

Comment se présente Dengvaxia et contenu de l'emballage extérieur

Dengvaxia est une poudre et un solvant pour suspension injectable.

Dengvaxia se présente sous forme de poudre en flacon unidose et de solvant en seringue préremplie unidose (0,5 mL) avec 2 aiguilles séparées ou sans aiguille. La poudre et le solvant doivent être mélangés avant utilisation.

Dengvaxia est disponibles en boîtes de 1 ou 10. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La poudre est lyophilisée, blanche, homogène et peut présenter une rétractation à la base (culot en forme d'anneau possible).

Le solvant (solution de chlorure de sodium à 0,4 %) est une solution claire et incolore.

Après reconstitution avec le solvant fourni, Dengvaxia se présente sous forme de liquide incolore limpide contenant éventuellement des particules blanches à transparentes.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, France

Fabricant

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

ou

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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 00 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 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

- Comme avec tous les vaccins injectables, un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement et une surveillance doit être assurée en cas de réaction anaphylactique survenant après l'administration de Dengvaxia.
- Dengvaxia ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même seringue.
- Dengvaxia ne doit en aucun cas être administré en injection intravasculaire.
- Le vaccin doit être administré en injection sous-cutanée (SC), de préférence dans le haut du bras dans la région du deltoïde.
- Une syncope (évanouissement), en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille peut survenir après, voire avant, toute vaccination. Des mesures doivent être mises en place pour prévenir toute blessure due à une chute et prendre en charge les réactions syncopales.

Reconstitution et manipulation de la présentation unidose

Dengvaxia doit être reconstitué avant administration.

Reconstituer Dengvaxia en transférant la totalité du solvant (solution de chlorure de sodium à 0,4 %) de la seringue préremplie portant une étiquette bleue dans le flacon de poudre lyophilisée muni d'une capsule flip-off de couleur vert jaunâtre.

1. Fixer une aiguille stérile sur la seringue préremplie pour le transfert du solvant. L'aiguille doit être fixée fermement sur la seringue en la faisant tourner d'un quart de tour.
2. Transférer la totalité du contenu de la seringue préremplie dans le flacon contenant la poudre.
3. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.

La suspension doit être examinée avant l'administration. Après reconstitution, Dengvaxia se présente sous forme de liquide incolore limpide contenant éventuellement des particules blanches à transparentes (de nature endogène).

Après dissolution complète, prélever avec la même seringue une dose de 0,5 mL de la suspension reconstituée. Fixer une nouvelle aiguille stérile à la seringue pour l'injection.

Éviter tout contact avec des désinfectants car ils peuvent inactiver les virus vaccinaux.

Après reconstitution avec le solvant fourni, Dengvaxia doit être utilisé immédiatement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Dengvaxia, poudre et solvant pour suspension injectable en flacon multidose Vaccin dengue quadrivalent (vivant, atténué)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que vous ou votre enfant receviez ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce vaccin a été personnellement prescrit à vous-même ou à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Dengvaxia et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant receviez Dengvaxia
3. Comment utiliser Dengvaxia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Dengvaxia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dengvaxia et dans quels cas est-il utilisé ?

Dengvaxia est un vaccin. Il est utilisé pour aider à vous protéger ou à protéger votre enfant contre la dengue causée par les sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue. Il contient des versions de ces quatre types du virus qui ont été affaiblies de façon à ce qu'elles ne puissent pas causer la maladie.

Dengvaxia est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 6 à 45 ans) ayant déjà été infectés par le virus de la dengue confirmée avec un test (voir aussi rubriques 2 et 3).

Dengvaxia doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

Comment agit le vaccin ?

Dengvaxia stimule les défenses naturelles de l'organisme (le système immunitaire) pour produire des anticorps qui aideront à protéger contre les virus qui causent la dengue si l'organisme est exposé par la suite à ces virus.

Qu'est-ce que la dengue ?

La dengue est une infection virale qui se transmet par la piqûre d'un moustique infecté de l'espèce *Aedes*. Le virus peut se transmettre d'une personne infectée à d'autres personnes par l'intermédiaire des piqûres de moustique pendant environ 4 à 5 jours (12 jours au maximum) après l'apparition des premiers symptômes. La dengue ne se transmet pas directement d'une personne à une autre.

La dengue se traduit par des symptômes comprenant fièvre, maux de tête, douleur à l'arrière des yeux, douleurs musculaires et articulaires, nausées, vomissements, ganglions enflés ou éruption cutanée. Les symptômes durent en général de 2 à 7 jours. Il est également possible d'être atteint de la dengue mais sans présenter de symptômes (« dengue asymptomatique »).

La dengue peut parfois être suffisamment sévère pour nécessiter une hospitalisation et, dans de rares cas, elle peut entraîner le décès. La dengue sévère peut provoquer une forte fièvre et un ou plusieurs des symptômes suivants : douleurs abdominales (au ventre) intenses, vomissements persistants, respiration rapide, saignements importants, saignements dans l'estomac, saignements des gencives, fatigue, agitation, coma, convulsions et défaillance des organes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant receviez Dengvaxia ?

Pour être sûr que Dengvaxia vous convient ou convient à votre enfant, il est important de dire à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si l'un des cas ci-dessous s'applique à vous ou à votre enfant. S'il y a quoi que ce soit que vous ne comprenez pas demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère de vous l'expliquer.

N'utilisez jamais Dengvaxia si vous ou votre enfant :

- savez que vous êtes allergique aux substances actives ou à l'un des autres composants de Dengvaxia (mentionnés dans la rubrique 6)
- avez présenté dans le passé une réaction allergique après avoir reçu Dengvaxia. Les signes de réaction allergique peuvent être une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, des difficultés pour respirer et un gonflement du visage et de la langue
- avez un système immunitaire (défenses naturelles de l'organisme) affaibli. Cela peut être dû à une anomalie génétique, à l'infection par le VIH ou à des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire (comme de fortes doses de corticoïdes ou une chimiothérapie). Dans le dernier cas, votre médecin n'administrera pas Dengvaxia avant quatre semaines suivant l'arrêt de votre traitement
- êtes enceinte ou allaitez.

Avertissements et précautions

Si vous ou votre enfant n'avez jamais été infecté par le virus de la dengue avant la vaccination, vous pouvez présenter un risque accru de développer une forme plus grave de la dengue pouvant entraîner une hospitalisation si vous vous faites par la suite piquer par un moustique infecté par le virus. Avant l'administration de Dengvaxia, votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vérifiera si vous ou votre enfant avez déjà été infecté par le virus de la dengue et vous indiquera si un test doit être effectué.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Dengvaxia si vous ou votre enfant :

- avez une fièvre modérée à forte ou une maladie aiguë. Vous ou votre enfant ne devez pas recevoir Dengvaxia avant d'avoir récupéré.
- avez eu dans le passé des problèmes de santé après avoir reçu un vaccin. Votre médecin évaluera soigneusement les risques et les bénéfices de la vaccination.
- vous êtes déjà évanoui(e) lors d'une vaccination. Un évanouissement, et parfois une chute, peuvent survenir (essentiellement chez les adolescents) après, voire avant, toute injection avec une aiguille.

Voyageurs

La vaccination n'est pas recommandée si vous n'avez jamais vécu dans une région où les infections par le virus de la dengue surviennent régulièrement ou si vous prévoyez de voyager qu'occasionnellement dans une région où des infections par le virus de la dengue surviennent régulièrement.

Information importante à propos de la protection conférée

Comme tout vaccin, Dengvaxia peut ne pas protéger toutes les personnes vaccinées. Vous devez continuer à vous protéger des piqûres de moustique, même après la vaccination.

Après la vaccination, vous devez consulter un médecin si vous ou votre enfant pensez que vous pourriez être infecté(e) par le virus de la dengue et que vous présentez l'un des symptômes suivants : forte fièvre, douleurs abdominales intenses, vomissements persistants, respiration rapide, saignements des gencives, fatigue, agitation et vomissement de sang.

Mesures de protection supplémentaires

Vous devez prendre des précautions pour éviter les piqûres de moustique. Cela comprend l'utilisation de répulsifs à insectes, le port de vêtements protecteurs et l'utilisation de moustiquaires.

Jeunes enfants

Les enfants âgés de moins de 6 ans ne doivent pas recevoir le vaccin.

Autres médicaments ou vaccins et Dengvaxia

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre vaccin ou médicament.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous recevez l'un des médicaments suivants :

- des médicaments qui affaiblissent les défenses naturelles de l'organisme (système immunitaire) comme de fortes doses de corticoïdes ou une chimiothérapie. Dans ce cas, votre médecin n'administrera pas Dengvaxia avant quatre semaines suivant l'arrêt de votre traitement, car Dengvaxia pourrait moins bien fonctionner ;
- des médicaments appelés « immunoglobulines » ou des produits sanguins contenant des immunoglobulines, comme le sang ou le plasma. Dans ce cas, votre médecin n'administrera pas Dengvaxia avant six semaines, et de préférence trois mois, suivant l'arrêt de votre traitement, car Dengvaxia pourrait moins bien fonctionner.

Dengvaxia peut être administré en même temps que le vaccin contre la diphtérie, le tétanos, et la coqueluche ou les vaccins recombinants contre le papillomavirus humain. L'administration concomitante de plusieurs vaccins doit être réalisée dans différents sites d'injection.

Grossesse et allaitement

Vous ou votre fille ne devez pas recevoir Dengvaxia si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous ou votre fille :

- êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pour éviter une grossesse pendant au moins un mois après chaque injection de Dengvaxia ;
- pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Dengvaxia.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Dengvaxia a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Dengvaxia contient de la phénylalanine, du sodium et du sorbitol

Dengvaxia contient 8 microgrammes de phénylalanine par dose de 0,5 mL. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par un défaut d'élimination de la phénylalanine et son accumulation dans le corps.

Dengvaxia contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 0,5 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Dengvaxia contient 1,76 milligrammes de sorbitol par dose de 0,5 mL.

3. Comment utiliser Dengvaxia

Un antécédent d'infection par le virus de la dengue doit être confirmé par un test : soit documenté dans les antécédents médicaux, soit effectué avant la vaccination

Dengvaxia est administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère en injection sous la peau (injection sous-cutanée) dans le haut du bras. Il ne doit pas être injecté dans un vaisseau sanguin.

Vous ou votre enfant recevrez 3 injections de 0,5 mL, chacune à 6 mois d'intervalle.

- La première injection sera administrée à la date choisie ou planifiée.
- La deuxième injection sera administrée 6 mois après la première injection.
- La troisième injection sera administrée 6 mois après la deuxième injection.

Dengvaxia doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

Les instructions destinées aux professionnels de santé pour la préparation du vaccin figurent à la fin de la notice.

En cas d'omission d'une injection de Dengvaxia

- Si vous ou votre enfant avez raté une injection planifiée, votre médecin décidera de la date à laquelle l'injection omise doit être administrée. Il est important que vous ou votre enfant suiviez les instructions de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère à propos de l'injection suivante.
- Si vous oubliez ou si vous ne pouvez pas revenir au moment planifié, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, Dengvaxia peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques graves (anaphylactiques)

En cas d'apparition de l'un de ces symptômes après que vous avez quitté l'établissement médical où vous ou votre enfant avez reçu une injection, **contactez immédiatement un médecin :**

- difficultés pour respirer
- coloration bleue de la langue ou des lèvres
- rash
- gonflement du visage ou de la gorge
- tension faible provoquant un étourdissement ou un évanouissement
- sensation subite et intense de malaise avec chute de tension provoquant un étourdissement et une perte de conscience, des battements de cœur rapides liés à une respiration difficile.

Ces signes ou symptômes (réactions anaphylactiques) apparaissent généralement peu après l'injection, pendant que la personne vaccinée est encore dans le service ou le cabinet du médecin. Ils peuvent également survenir très rarement après tout vaccin (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Autres réactions graves

Certaines personnes qui n'avaient pas été infectées par le virus de la dengue avant la vaccination peuvent avoir un risque augmenté de présenter une forme plus grave de la dengue nécessitant une hospitalisation si elles sont par la suite piquées par un moustique infecté par le virus. Cette augmentation du risque peut débuter principalement au cours de la troisième année suivant la première injection.

Autres effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant les études menées chez des enfants, des adolescents et des adultes. Dans la majorité des cas, les effets indésirables sont survenus dans les trois jours suivant l'injection de Dengvaxia.

Très fréquent : (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête
- douleurs musculaires (myalgies)
- sensation de malaise général
- faiblesse (asthénie)
- réactions au site d'injection : douleur et rougeur (érythème)
- fièvre.

Fréquent : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- réactions au site d'injection : ecchymose (hématome), gonflement et démangeaisons (prurit).

Peu fréquent : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections du nez ou de la gorge (voies respiratoires supérieures)
- douleur ou gonflement du nez ou de la gorge (rhinopharyngite)
- sensation d'étourdissement
- mal de gorge (douleur oropharyngée)
- toux
- envie de vomir (nausées)
- vomissements
- rash (éruption cutanée)
- douleurs dans le cou
- frissons
- durcissement de la peau au site d'injection (induration au site d'injection)
- hémorragie au site d'injection.

Très rare : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- réactions allergiques.

Autres effets indésirables chez les adultes :

Peu fréquent : (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- gonflement des ganglions (lymphadénopathie)
- sécheresse de la bouche
- douleurs articulaires (arthralgies)
- chaleur au site d'injection
- fatigue.

Autres effets indésirables chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 ans à 17 ans) :

Rare: (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- nez qui coule (rhinorrhée)
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons (urticair).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Dengvaxia

Tenir Dengvaxia hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Dengvaxia après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le vaccin dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

Après mélange (reconstitution) avec le solvant fourni, le produit doit être utilisé dans les 6 heures s'il a été conservé entre 2 °C et 8 °C (dans un réfrigérateur) et à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Dengvaxia

- Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient 4,5 à 6,0 log₁₀ DICC₅₀* de chaque sérotype (1, 2, 3 et 4) du virus chimérique fièvre jaune/dengue (vivant, atténué)**.
* DICC₅₀ : dose infectant 50 % des cellules en culture.
** Produit sur cellules Vero par la technique de l'ADN recombinant. Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).
- Les autres composants sont : acides aminés essentiels dont phénylalanine, acides aminés non essentiels, chlorhydrate d'arginine, saccharose, tréhalose dihydraté, sorbitol (E420), trométamol, urée, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables et acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.

Comment se présente Dengvaxia et contenu de l'emballage extérieur

Dengvaxia est une poudre et un solvant pour suspension injectable.

Dengvaxia se présente sous forme de poudre en flacon de 5 doses et de solvant en flacon de 5 doses (2,5 mL). La poudre et le solvant doivent être mélangés avant utilisation.

Dengvaxia est disponibles en boîtes de 5 (les flacons de vaccin et de solvant sont fournis dans la même boîte).

La poudre est lyophilisée, blanche, homogène et peut présenter une rétractation à la base (culot en forme d'anneau possible).

Le solvant (solution de chlorure de sodium à 0,9 %) est une solution incolore limpide.

Après reconstitution avec le solvant fourni, Dengvaxia se présente sous forme de liquide incolore limpide contenant éventuellement des particules blanches à transparentes.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, France

Fabricant

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

ou

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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 00 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 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

- Comme avec tous les vaccins injectables, un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement et une surveillance doit être assurée en cas de réaction anaphylactique survenant après l'administration de Dengvaxia.
- Dengvaxia ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même seringue.
- Dengvaxia ne doit en aucun cas être administré en injection intravasculaire.
- Le vaccin doit être administré en injection sous-cutanée (SC), de préférence dans le haut du bras dans la région du deltoïde.
- Une syncope (évanouissement), en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille peut survenir après, voire avant, toute vaccination. Des mesures doivent être mises en place pour prévenir toute blessure due à une chute et prendre en charge les réactions syncopales.

Reconstitution et manipulation de la présentation multidose

Dengvaxia doit être reconstitué avant administration.

Dengvaxia est reconstitué en transférant la totalité du solvant (solution de chlorure de sodium à 0,9 %) fourni dans le flacon de 5 doses muni d'une capsule de type flip-off de couleur gris foncé dans le flacon de 5 doses de poudre lyophilisée muni d'une capsule de type flip-off de couleur marron à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles.

1. Utiliser une seringue et une aiguille stériles pour le transfert du solvant.
2. Transférer la totalité du solvant fourni dans le flacon (muni d'une capsule flip-off gris foncé) dans le flacon contenant la poudre (muni d'une capsule flip-off marron).
3. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.

La suspension doit être examinée avant l'administration. Après reconstitution, Dengvaxia se présente sous forme de liquide incolore limpide contenant éventuellement des particules blanches à transparentes (de nature endogène).

Après dissolution complète, prélever dans une seringue stérile une dose de 0,5 mL de la suspension reconstituée. Une nouvelle seringue stérile et une nouvelle aiguille stérile doivent être utilisées pour le prélèvement de chacune des 5 doses. La taille recommandée de l'aiguille à utiliser est 23G ou 25G.

Avant chaque injection, la solution reconstituée doit être à nouveau agitée doucement.

Après reconstitution avec le solvant fourni, Dengvaxia doit être utilisé dans les 6 heures.

Les flacons partiellement utilisés doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C (dans un réfrigérateur) et à l'abri de la lumière.

Toutes les doses de vaccin restantes doivent être éliminées à la fin de la séance de vaccination et au plus tard dans les 6 heures après la reconstitution.

Un flacon multidose partiellement utilisé doit être jeté immédiatement si :

- Le prélèvement de la dose n'a pas été strictement réalisé en condition stérile.

- Une nouvelle seringue stérile et une nouvelle aiguille stérile n'ont pas été utilisées pour la reconstitution ou le prélèvement de chacune des doses précédentes.
- On soupçonne que le flacon partiellement utilisé a été contaminé.
- Il y a des signes de contamination, tels qu'un changement d'aspect.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.