

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dengvaxia, polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa pre-riempita  
vaccino tetravalente per la dengue (vivo, attenuato)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 ml) contiene:

Virus della febbre gialla dengue chimerico di sierotipo 1(vivo, attenuato)* .....	4,5–6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dose**
Virus della febbre gialla dengue chimerico di sierotipo 2(vivo, attenuato)* .....	4,5–6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dose**
Virus della febbre gialla dengue chimerico di sierotipo 3(vivo, attenuato)* .....	4,5–6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dose**
Virus della febbre gialla dengue chimerico di sierotipo 4(vivo, attenuato)* .....	4,5–6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dose**

\* Prodotto in cellule Vero mediante tecnologia del DNA ricombinante. Prodotto contenente organismi geneticamente modificati (OGM).

\*\* CCID<sub>50</sub>: dose infettante il 50% delle colture cellulari.

Eccipienti con effetto non noto: (vedere Sezione 4.4)

fenilalanina.....41 microgrammi

Sorbitolo.....9,38 milligrammi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

Prima della ricostituzione, il vaccino è una polvere liofilizzata omogenea bianca con possibile retrazione alla base (possibile impaccamento ad anello).

Il solvente è una soluzione chiara e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Dengvaxia è indicato per la prevenzione della malattia dengue provocata dai sierotipi 1, 2, 3 e 4 del virus dengue in soggetti di età compresa tra 6 e 45 anni con precedente infezione da virus dengue accertata mediante test (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

L'uso di Dengvaxia deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### *Bambini e adulti di età compresa fra 6 e 45 anni*

Il programma di vaccinazione consiste in 3 iniezioni di una dose ricostituita (0,5 ml) da somministrare a intervalli di 6 mesi.

#### *Dose di richiamo*

Il valore aggiunto e una appropriata tempistica per la somministrazione della(e) dose(i) di richiamo non sono stati stabiliti. I dati attualmente disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1.

#### *Popolazione pediatrica di età inferiore ai 6 anni*

Dengvaxia non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 6 anni (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 6 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### Modo di somministrazione

Dengvaxia deve essere somministrato solamente a soggetti precedentemente infettati dal virus dengue. La pregressa infezione da virus dengue deve essere confermata attraverso un test, documentato nell'anamnesi medica del soggetto o effettuato prima della vaccinazione (vedere paragrafo 4.4).

L'immunizzazione deve essere effettuata mediante iniezione sottocutanea (SC) preferibilmente nella parte superiore del braccio, nella regione del deltoide.

Non somministrare per iniezione endovascolare.

Per le istruzioni sulla ricostituzione di Dengvaxia prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

## 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o dopo precedente somministrazione di Dengvaxia o di un vaccino contenente gli stessi componenti.
- Soggetti con immunodeficienza cellulo-mediata congenita o acquisita, anche dovuta a terapie immunosoppressive quali chemioterapia o alte dosi di corticosteroidi sistemici (ad es. 20 mg o 2 mg/kg di prednisone per 2 settimane o più) ricevute nelle 4 settimane precedenti la vaccinazione.
- Soggetti con infezione da HIV sintomatica o infezione da HIV asintomatica, quando è accompagnata da evidenze di compromissione della funzione immunitaria.
- Donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Donne in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

### Ipersensibilità

Un trattamento e un controllo medico adeguati devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Il tappo della siringa preriempita contiene una gomma naturale derivante dal lattice che può essere causa di reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

### Malattia intercorrente

La somministrazione di Dengvaxia deve essere posticipata in soggetti affetti da una malattia febbrile da moderata a severa o acuta.

### Sincope

Potrebbe manifestarsi una sincope (mancamento) dopo qualsiasi vaccinazione, o perfino prima di essa, come risposta psicogena all'iniezione con un ago. Devono essere adottate le procedure corrette per prevenire eventuali lesioni da caduta e per gestire le reazioni sincopali.

### Screening pre-vaccinazione per l'identificazione di una precedente infezione da virus dengue

I soggetti che non sono stati precedentemente infettati dal virus dengue non devono essere vaccinati perché un incremento del rischio di ricovero ospedaliero per dengue e dengue clinicamente grave è stato osservato durante il follow-up a lungo termine degli studi clinici condotti in soggetti vaccinati ma non precedentemente infettati dal virus dengue (vedere paragrafo 4.8).

In mancanza di una documentazione che attesti una precedente infezione da virus dengue, la precedente infezione deve essere confermata mediante un test da effettuare prima della vaccinazione. (vedere paragrafo 4.2). Al fine di evitare la vaccinazione di falsi positivi, devono essere impiegati esclusivamente dei metodi di analisi con prestazioni adeguate in termini di specificità e reattività crociata in base all'epidemiologia locale della malattia in conformità con le raccomandazioni ufficiali.

Nelle aree non-endemiche o con basso grado di trasmissione del virus, l'impiego del vaccino deve essere circoscritto a quei soggetti che hanno un'alta probabilità di una futura esposizione al virus dengue.

Minore è la proporzione di soggetti con sieropositività vera, più alto è il rischio di falsi sieropositivi impiegando uno qualsiasi dei test disponibili per determinare lo stato sierologico della dengue. Pertanto, i test da effettuare prima della vaccinazione e la vaccinazione devono essere limitati a soggetti con alta probabilità di aver contratto il virus dengue in passato (ad es. soggetti che hanno vissuto o avevano soggiorni ricorrenti in aree endemiche). Questo ha lo scopo di minimizzare il rischio di un falso positivo al test.

### Popolazioni speciali

#### *Donne in età fertile*

Le donne in età fertile devono utilizzare efficaci misure contraccettive almeno per un mese dopo ogni dose di vaccino (vedere paragrafo 4.6).

#### *Viaggiatori*

Non sono disponibili dati clinici a supporto della vaccinazione di soggetti che vivono in aree non-endemiche con bassa probabilità di aver avuto una precedente infezione da virus dengue e che soltanto occasionalmente viaggiano verso aree endemiche, e perciò la vaccinazione di tali soggetti non è raccomandata.

### Protezione

Una risposta immunitaria protettiva con Dengvaxia può non essere ottenuta in tutti i vaccinati. Si raccomanda di mantenere le misure di protezione personale contro le punture di zanzara dopo la vaccinazione.

Dengvaxia contiene fenilalanina, sodio e sorbitolo.

Dengvaxia contiene 41 microgrammi di fenilalanina in ogni dose da 0,5 ml. La fenilalanina può essere dannosa in soggetti affetti da fenilchetonuria (PKU), una rara patologia per la quale la fenilalanina viene accumulata in quanto l'organismo non può rimuoverla correttamente.

Dengvaxia contiene meno di 1mmol (23 mg) di sodio in ogni dose da 0,5 ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

Dengvaxia contiene 9,38 milligrammi di sorbitolo in ogni dose da 0,5 ml.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Per i pazienti che ricevono un trattamento con immunoglobuline o prodotti ematici contenenti immunoglobuline, quali sangue o plasma, si consiglia di attendere che siano trascorse almeno 6 settimane e preferibilmente 3 mesi dalla fine del trattamento prima di somministrare Dengvaxia, al fine di evitare la neutralizzazione dei virus attenuati contenuti nel vaccino.

Dengvaxia non deve essere somministrato a soggetti che ricevono terapie immunosoppressive quali chemioterapia o dosi elevate di corticosteroidi sistemici nelle 4 settimane precedenti la vaccinazione (vedere paragrafo 4.3).

#### Utilizzo con altri vaccini

Dengvaxia è stato valutato in uno studio clinico sulla somministrazione concomitante con Tdap (Vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare adsorbito, contenuto antigenico ridotto) (629 soggetti sieropositivi alla dengue al basale, di età compresa tra 9 e 60 anni). È stata ottenuta la non inferiorità della risposta immunitaria umorale a tutti gli antigeni Tdap ottenuti dalla dose di richiamo Tdap somministrata in concomitanza con la prima dose di Dengvaxia rispetto alla somministrazione sequenziale, quando misurata 28 giorni dopo la dose di richiamo Tdap in soggetti sieropositivi alla dengue. In soggetti sieropositivi alla dengue, la prima dose di Dengvaxia ha indotto una risposta immunitaria simile (in termini di media geometrica dei titoli anticorpali [GMT] e tassi di sieropositività) contro tutti e 4 i sierotipi di dengue nei gruppi di somministrazione sia concomitante che sequenziale.

Dengvaxia è stato valutato in due studi clinici con i vaccini HPV (vaccini del papilloma virus umano ricombinante) bivalenti e quadrivalenti (305 soggetti sieropositivi alla dengue al basale, di età compresa dai 9 e i 14 anni e 197 soggetti sieropositivi alla dengue al basale, dai 9 ai 13 anni di età). Non è stato possibile valutare la non inferiorità della risposta immunitaria umorale ai vaccini HPV bivalenti e quadrivalenti/Dengvaxia 28 giorni dopo l'ultima iniezione poiché il numero di soggetti valutabili era limitato. Le valutazioni di immunogenicità nel gruppo di somministrazione concomitante e nel gruppo di somministrazione sequenziale erano solo descrittive.

Il vaccino bivalente HPV ha mostrato GMT simili in entrambi i gruppi di somministrazione, concomitante e sequenziale, e i rapporti GMT tra i gruppi (somministrazione concomitante/sequenziale) erano vicini a 1 sia per HPV-16 che per HPV-18. I GMT contro i 4 sierotipi di dengue erano simili per entrambi i regimi. I rapporti GMT tra i gruppi (somministrazione concomitante/sequenziale) erano vicini a 1 per tutti e 4 i sierotipi di dengue.

Per l'HPV quadrivalente, i rapporti GMT tra i gruppi (somministrazione concomitante/sequenziale) erano vicini a 1 per HPV-6 e circa 0,80 per HPV-11, HPV-16 e HPV-18. I rapporti GMT tra i gruppi (somministrazione concomitante/sequenziale) erano vicini a 1 per i sierotipi 1 e 4 e vicini a 0,80 per i sierotipi 2 e 3.

La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

In nessuno di questi studi è stato evidenziato un aumento del tasso di reattogenicità o di un cambiamento nel profilo di sicurezza dei vaccini quando i vaccini Tdap o HPV sono stati somministrati in concomitanza con Dengvaxia.

Se Dengvaxia deve essere somministrato contemporaneamente a un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in siti di iniezione diversi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Gli studi sugli animali non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

I dati sull'uso di Dengvaxia nelle donne in gravidanza sono limitati. Questi dati non sono sufficienti a stabilire definitivamente l'assenza di potenziali effetti di Dengvaxia sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale.

Dengvaxia è un vaccino vivo attenuato ed è pertanto controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno un mese dopo ogni dose.

##### Allattamento

Gli studi sugli animali non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti sull'allattamento. L'esperienza sull'escrezione del virus dengue attraverso il latte materno è molto limitata. Inoltre, considerando che Dengvaxia è un vaccino vivo attenuato e che l'esperienza ottenuta dai dati postmarketing su Dengvaxia nelle donne in allattamento è molto limitata, il vaccino è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

##### Fertilità

Non sono stati effettuati studi specifici sulla fertilità.

Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto nocivo sulla fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Dengvaxia altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Nei soggetti di età compresa fra 6 e 45 anni, le reazioni riportate con maggior frequenza, a prescindere dallo stato sierologico relativo alla dengue precedente alla vaccinazione, sono state cefalea (51%), dolore in sede di iniezione (49%), malessere (41%), mialgia (41%), astenia (32%) e febbre (14%).

Le reazioni avverse si sono manifestate entro i 3 giorni successivi alla vaccinazione, ad eccezione della febbre, che compare entro i 14 giorni successivi all'iniezione. Le reazioni avverse erano generalmente di gravità da lieve a moderata e di breve durata (fra 0 e 3 giorni).

Le reazioni avverse sistemiche tendevano a essere meno frequenti dopo la seconda e la terza iniezione di Dengvaxia rispetto alla prima iniezione.

Reazioni allergiche, comprese le reazioni anafilattiche, sono state segnalate molto raramente.

Complessivamente, le stesse reazioni avverse, ma a frequenze più basse, sono state osservate in soggetti sieropositivi alla dengue.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alle seguenti categorie di frequenza:

Molto comune:  $\geq 1/10$

Comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Non comune:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

Raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

Molto raro: ( $< 1/10.000$ )

Le reazioni avverse raccolte entro i 28 giorni successivi a qualsiasi iniezione somministrata durante studi clinici a soggetti di età compresa fra 6 e 45 anni, in un sottoinsieme di reattogenicità di 1.492 adulti e 4.434 ragazzi, e le reazioni avverse osservate durante l'uso commerciale sono presentate nella **Tabella 1** per i ragazzi di età compresa fra 6 e 17 anni e nella Tabella 2 per gli adulti di età compresa fra 18 e 45 anni.

**Tabella 1: Reazioni avverse riscontrate durante gli studi clinici e segnalate durante l'uso commerciale in ragazzi (età compresa fra 6 e 17 anni)**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Eventi avversi</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Non comune	Infezione delle vie respiratorie superiori
	Raro	Nasofaringite
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Molto raro	Reazioni allergiche comprese le reazioni anafilattiche*
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Cefalea
	Raro	Capogiri
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Raro	Rinorrea Tosse Dolore orofaringeo
	Non comune	Vomito
	Raro	Nausea
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Raro	Eruzione cutanea Orticaria
	Molto comune	Mialgia
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Raro	Dolore al collo
	Molto comune	Malessere Astenia Febbre Reazioni in sede di iniezione (dolore, eritema)
	Comune	Gonfiore in sede di iniezione
	Non comune	Reazioni in sede di iniezione (prurito, indurimento, emorragia, ematoma)
	Raro	Brividi

\* Reazioni avverse raccolte da segnalazioni spontanee.

**Tabella 2: Reazioni avverse riscontrate durante studi clinici e segnalate durante l'uso commerciale in adulti (età compresa fra 18 e 45 anni)**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Eventi avversi</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Non comune	Infezione delle vie respiratorie superiori Rinofaringite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Non comune	Linfoadenopatia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Molto raro	Reazioni allergiche comprese le reazioni anafilattiche*
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Non comune	Dolore orofaringeo Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Non comune	Nausea Vomito Bocca secca
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Non comune	Eruzione cutanea
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Molto comune	Mialgia
	Non comune	Dolore al collo Artralgia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Dolore in sede di iniezione Malessere Astenia
	Comune	Febbre Reazioni in sede di iniezione (eritema, ematoma, tumefazione, prurito)
	Non comune	Reazioni in sede di iniezione (indurimento, calore) Stanchezza Brividi
	Raro	Emorragia in sede di iniezione

\* Reazioni avverse raccolte da segnalazioni spontanee.

Febbre dengue con ricovero ospedaliero e/o clinicamente grave nei dati di follow-up sulla sicurezza a lungo termine

In un'analisi esplorativa condotta su tre studi di efficacia con un follow-up a lungo termine a partire dalla prima iniezione, è stato osservato un aumento del rischio di ricovero ospedaliero per dengue, inclusa la dengue clinicamente grave (prevalentemente febbre emorragica dengue di grado 1 o 2 [OMS 1997]) nei vaccinati che non avevano sofferto di infezione da dengue precedente. Dati ottenuti da studi clinici pivotal mostrano che in un periodo di 6 anni il rischio di dengue grave è aumentato nei soggetti da 6 a 16 anni vaccinati con Dengvaxia, senza una infezione di dengue pregressa, rispetto a quelli non vaccinati nella stessa fascia d'età. Le stime tratte dall'analisi a lungo termine indicano che l'insorgenza di un maggior rischio avveniva soprattutto nel corso del 3° anno successivo alla prima iniezione.

Questo aumento del rischio non è stato osservato in soggetti che erano già stati precedentemente infettati dal virus dengue (vedere paragrafo 5.1).



## Popolazione pediatrica

### *Dati pediatrici in soggetti di età compresa fra 6 e 17 anni*

Nella popolazione pediatrica è stata osservata l'insorgenza di febbre ed eritema in sede di iniezione con frequenza maggiore (molto comune) rispetto agli adulti (comune).

L'orticaria (raro) è stata segnalata solo in soggetti di età compresa fra 6 e 17 anni (nessuna segnalazione negli adulti).

### *Dati pediatrici in soggetti di età inferiore a 6 anni, ossia al di fuori della fascia di età indicata*

Il sottoinsieme di reattogenicità in soggetti di età inferiore a 6 anni include 2.192 soggetti distribuiti come segue: 1.287 soggetti di età inferiore a 2 anni e 905 soggetti di età compresa fra 2 e 5 anni.

Nei soggetti di età compresa fra 2 e 5 anni, rispetto ai soggetti di età superiore a 6 anni, gonfiore al sito di iniezione è stato segnalato con maggior frequenza (frequenza: molto comune) e sono stati segnalati ulteriori eventi avversi (frequenza: non comune): rash maculo-papulare e appetito ridotto.

Nei soggetti di età compresa fra 2 e 5 anni, non infettati precedentemente dalla dengue, i dati di follow-up di sicurezza a lungo termine hanno dimostrato un aumento del rischio di malattia da dengue con necessità di ricovero ospedaliero, inclusa la dengue clinicamente grave, nei vaccinati rispetto ai non vaccinati (vedere paragrafo 4.4).

Nei soggetti di età inferiore a 2 anni, le reazioni avverse riportate con la massima frequenza dopo un'iniezione di Dengvaxia sono state febbre, irritabilità, perdita dell'appetito, pianto anomalo e dolorabilità in sede di iniezione.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BX/non ancora assegnato

## Meccanismo d'azione

Dengvaxia contiene virus vivi attenuati. Dopo la somministrazione, i virus si replicano a livello locale e sollecitano gli anticorpi neutralizzanti e le risposte immunitarie cellulo-mediate contro i quattro sierotipi del virus dengue (vedere dati dettagliati di seguito nel sottoparagrafo Immunogenicità).

## Efficacia clinica

L'efficacia clinica di Dengvaxia è stata valutata in 3 studi: uno studio di efficacia di fase IIb di supporto (CYD23) in Thailandia e 2 studi centrali di efficacia di fase III su vasta scala, CYD14 in Asia (Indonesia, Malesia, Filippine, Thailandia, Vietnam) e CYD15 in America Latina (Brasile, Colombia, Honduras, Messico, Porto Rico).

Nello studio di fase IIb, un totale di 4.002 soggetti di età compresa fra 4 e 11 anni è stato randomizzato a ricevere Dengvaxia o un controllo, indipendentemente dalla precedente infezione da dengue. Di questi soggetti 3.285 erano di età compresa fra 6 e 11 anni (2.184 nel gruppo del vaccino e 1.101 nel gruppo di controllo).

Nei due studi centrali di fase III (CYD14 e CYD15), un totale di circa 31.000 soggetti di età compresa fra 2 e 16 anni è stato randomizzato a ricevere Dengvaxia o il placebo, indipendentemente dalla precedente infezione da dengue. Di questi soggetti 19.107 hanno ricevuto Dengvaxia (5.193 soggetti in CYD14 e 13.914 in CYD15) e 9.538 hanno ricevuto placebo (2.598 in CYD14 e 6.940 in CYD15) ed erano di età compresa tra i 6 e i 16 anni di età

All'inizio delle sperimentazioni CYD14 e CYD15, la sieroprevalenza della dengue nella popolazione complessiva presso i centri di sperimentazione era compresa fra il 52,8% e l'81,1% in CYD14 (Asia-Pacifico) e fra il 55,7% e il 92,7% in CYD15 (America Latina).

L'efficacia è stata valutata durante una fase attiva di 25 mesi, durante i quali la sorveglianza è stata progettata per ottimizzare il rilevamento di tutti i casi di dengue virologicamente confermata (*virologically-confirmed dengue*, VCD) sintomatica a prescindere dalla gravità. Il rilevamento attivo dei casi di dengue sintomatica è iniziato il giorno della prima iniezione ed è continuato per almeno 13 mesi dopo la terza iniezione.

Per l'endpoint primario, l'incidenza di casi di VCD sintomatica durante il periodo di 12 mesi a decorrere dal 28° giorno dopo la terza iniezione è stata confrontata tra il vaccino e il gruppo di controllo.

Le analisi esplorative relative all'efficacia del vaccino sulla base dello stato sierologico di dengue, misurato mediante il test di neutralizzazione della riduzione di placca (PRNT50) al basale (prima della prima iniezione), sono state effettuate nel sottoinsieme di immunogenicità di 2.000 soggetti ciascuno in CYD14 e CYD15 e di 300 soggetti in CYD23. In questo sottoinsieme, all'interno dei 2.580 soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni, che erano sieropositivi alla dengue al basale (circa l'80%), 1.729 hanno ricevuto il vaccino (656 soggetti in CYD14 e 1073 in CYD15) e 851 soggetti hanno ricevuto placebo (339 in CYD14 e 512 in CYD15) (vedere anche il sottoparagrafo Immunogenicità).

*Dati di efficacia clinica per i soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni nelle aree endemiche, qualsiasi stato sierologico al basale*

I risultati di efficacia del vaccino (*Vaccine Efficacy*, VE) in base all'endpoint primario (casi di VCD sintomatica verificatisi nel periodo di 25 mesi dopo la prima dose nei soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni (qualsiasi stato sierologico al basale) sono riportati nella **Tabella 3** per gli studi CYD14, CYD15 e CYD23.

**Tabella 3: VE contro i casi di VCD sintomatica durante il periodo di 25 mesi dopo la prima dose dovuti a uno qualsiasi dei 4 sierotipi nei soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni (qualsiasi stato sierologico al basale).**

	CYD14		CYD15		CYD23		Aggregati CYD14+CYD15		Aggregati* CYD14+CYD15+CYD23	
	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo
<b>Casi/ anni- perso- na</b>	166/1035 2	220/5039	227/2 688 3	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
<b>VE %</b>	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)	

	CYD14		CYD15		CYD23		Aggregati CYD14+CYD15		Aggregati* CYD14+CYD15+CYD23	
	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo
(IC al 95%)										

N: numero di soggetti per studio

Casi: numero di soggetti con almeno un episodio di dengue sintomatica virologicamente confermata nel periodo considerato.

Anni-persona: somma del tempo a rischio (in anni) per i soggetti durante il periodo in studio.

IC: intervallo di confidenza.

\*I risultati aggregati di CYD14, 15 e 23 devono essere interpretati con cautela a causa delle differenze di definizione del test di conferma della dengue e di malattia febbrile acuta fra CYD14/15 e CYD23.

Nei soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni, l'efficacia di Dengvaxia contro i casi di dengue sintomatica virologicamente confermata (VCD) dovuta a uno qualsiasi dei 4 sierotipi è stata dimostrata in tutti e tre gli studi: CYD14, CYD15 e CYD23 (vedere **Tabella 3**).

*Dati di efficacia clinica per soggetti di età compresa tra 6 e 16 anni in aree endemiche, sieropositivi alla dengue al basale*

*VE contro casi di VCD asintomatica in soggetti di età compresa tra 6 e 16 anni*

I risultati di efficacia del vaccino (VE) in funzione di una analisi esplorativa dei casi di VCD sintomatici verificatisi durante il periodo di 25 mesi dopo la prima dose in soggetti di età compresa tra 6 e 16 anni, sieropositivi al basale, sono riportati nella **Tabella 4** per sottoinsieme di immunogenicità negli studi CYD14, CYD15 e CYD23.

**Tabella 4: VE contro i casi di VCD sintomatici durante il periodo di 25 mesi dopo la prima dose dovuti a uno qualsiasi dei 4 sierotipi in soggetti da 6 a 16 anni (sieropositivi alla dengue)**

	CYD14		CYD15		CYD23		Aggregati CYD14+CYD15		Aggregati* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo
<b>Casi /anni- perso- na</b>	12/132 0	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
<b>VE % (IC al 95%)</b>	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: numero di soggetti per studio

Casi: numero di soggetti con almeno un episodio di dengue sintomatica virologicamente confermata nel periodo considerato.

Anni-persona: somma del tempo a rischio (in anni) per i soggetti durante il periodo in studio.

IC: intervallo di confidenza.

NC: Non calcolato (l'assenza di casi nel vaccino e nel gruppo di controllo non consente di calcolare VE o IC)

\*I risultati aggregati di CYD14, 15 e 23 devono essere interpretati con cautela a causa delle differenze di definizione del test di conferma della dengue e di malattia febbrile acuta fra CYD14/15 e CYD23.

I quattro sierotipi hanno contribuito all'efficacia complessiva del vaccino (VE). I dati sono limitati poiché lo stato immunologico al basale è stato inizialmente raccolto in un sottogruppo limitato di soggetti. La VE contro la VCD sintomatica in base al sierotipo 1 [76,8 (46,1; 90,0)] e al sierotipo 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] tende ad essere inferiore rispetto ai sierotipi 3 [89,6 (63,7; 97,0)] e sierotipo 4 [96,5 (73,4; 99,5)] durante il periodo dei 25 mesi dopo la prima dose, per i soggetti dai 6 a 16 anni di età sieropositivi al basale (sottogruppo di immunogenicità degli studi CYD14, CYD15 e CYD23).

L'efficacia tende ad essere leggermente inferiore nei bambini di 6-8 anni di età rispetto a quelli di 9-16 anni di età.

#### *VE contro casi di VCD grave e ospedalizzata in soggetti di età compresa tra 6 e 16 anni*

Nei soggetti di età compresa tra 6 e 16 anni sieropositivi alla dengue al basale (sottoinsieme di immunogenicità), due casi di VCD clinicamente grave nel CYD14 e uno nel CYD15 sono stati riportati nel periodo di 25 mesi dopo la prima iniezione nel gruppo di controllo rispetto a nessuno del gruppo vaccino. Otto casi di VCD ospedalizzati sono stati riportati nel gruppo di controllo rispetto a uno nel gruppo dei vaccinati e due casi di VCD ospedalizzati in CYD15 sono stati riportati nel gruppo di controllo rispetto a nessuno del gruppo vaccino. Questi dati non sono conclusivi a causa del basso numero di casi nel sottoinsieme di immunogenicità.

L'efficacia è stata determinata in aree a moderata-elevata endemia. L'entità della protezione può non essere estrapolata ad altre situazioni epidemiologiche.

#### *Dati di efficacia clinica per i soggetti di età compresa fra 17 e 45 anni nelle aree endemiche*

Non sono stati effettuati studi di efficacia clinica sui soggetti di età compresa fra 17 e 45 anni che provengono nelle aree endemiche. L'efficacia clinica del vaccino si basa sul bridging dei dati immunogenetici (vedere sotto il paragrafo *Dati di immunogenicità in soggetti tra 18 e 45 anni di età in aree endemiche*).

#### *Protezione a lungo termine*

Dati limitati suggeriscono una tendenza dell'efficacia a diminuire nel tempo. Durante gli ultimi 2 anni di follow-up (Anno 5 e 6) dopo la dose iniziale, l'efficacia del vaccino contro la VCD sintomatica (Immunogenicity Subset, pool CYD14+CYD15) è stata del 14,6% (95% CI: -74,7; 58,3) nei soggetti dai 6 ai 16 anni di età precedentemente infettati da virus dengue. La persistenza dell'efficacia può variare in base alle condizioni epidemiologiche.

#### *Immunogenicità*

Non è stato stabilito alcun correlato di protezione immunitaria. Durante lo sviluppo clinico, i dati di immunogenicità sono stati raccolti in un totale di circa 7.262 soggetti di età compresa fra 9 mesi e 60 anni che avevano ricevuto almeno un'iniezione del vaccino.

Fra questi soggetti, un totale di 3.498 soggetti di età compresa fra i 6 e i 45 anni, provenienti da aree endemiche e immuni al virus dengue hanno ricevuto almeno un'iniezione di Dengvaxia. La maggior parte dei soggetti era di età compresa fra 6 e 17 anni (n = 2.836).

Durante lo sviluppo clinico, i titoli di anticorpi neutralizzanti di ogni sierotipo sono stati misurati mediante il test di neutralizzazione della riduzione di placca (PRNT) e sono stati presentati come media geometrica dei titoli (*geometric mean titres*, GMT).

Nelle tabelle che seguono, lo stato sierologico della dengue al basale (prima della prima iniezione) è stato definito come segue:

- Sieropositività alla dengue se il titolo di PRNT50  $\geq 10$  [1/dil] (limite inferiore di quantificazione [*lower limit of quantification*, LLOQ]) contro almeno un sierotipo.
- Sieronegatività alla dengue se il titolo di PRNT50 < il limite inferiore di quantificazione contro tutti i 4 sierotipi.

Dati di immunogenicità per i soggetti di età compresa fra i 6 e gli 8 anni nelle aree endemiche

Le GMT al basale e 28 giorni successivi alla terza dose nei soggetti di età compresa fra i 6 e gli 8 anni in CYD14 sono riportate nella Tabella 5.

**Tabella 5: Immunogenicità per i soggetti sieropositivi alla dengue di età compresa fra 6 e 8 anni in CYD14 provenienti da aree endemiche**

Studio	N	Sierotipo 1		Sierotipo 2		Sierotipo 3		Sierotipo 4	
		GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)
CYD14	168	80.8 (57.3; 114)	203 (154; 268)	118 (86.0; 161)	369 (298; 457)	105 (75.5; 145)	316 (244; 411)	48.4 (37.2; 63.0)	175 (145; 211)

N: numero di soggetti con titolo anticorpale disponibile per l'endpoint in questione

Per soggetti sieropositivi alla dengue si intendono quelli con titolo superiore o uguale al LLOQ contro almeno un sierotipo di dengue al basale

IC: intervallo di confidenza

CYD14: Indonesia, Malesia, Filippine, Thailandia, Vietnam.

Dati di immunogenicità per i soggetti di età compresa fra 9 e 17 anni provenienti da aree endemiche

Le GMT al basale e 28 giorni successivi alla terza dose nei soggetti di età compresa fra 9 e 16 anni in CYD14 e CYD15 sono riportate nella Tabella 6.

**Tabella 6: Immunogenicità per i soggetti sieropositivi alla dengue di età compresa fra 9 e 16 anni in CYD14 e CYD15 da aree endemiche**

Studio	N	Sierotipo 1		Sierotipo 2		Sierotipo 3		Sierotipo 4	
		GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 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	1.048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)

N: numero di soggetti con titolo anticorpale disponibile per l'endpoint in questione

Per soggetti sieropositivi alla dengue si intendono quelli con titolo superiore o uguale al LLOQ contro almeno un sierotipo di dengue al basale

IC: intervallo di confidenza

CYD14: Indonesia, Malesia, Filippine, Thailandia, Vietnam

CYD15: Brasile, Colombia, Honduras, Messico, Porto Rico

Dati di immunogenicità per i soggetti di età compresa fra 18 e 45 anni in aree endemiche

L'immunogenicità della formulazione definitiva del vaccino anti-dengue CYD negli adulti di età compresa fra 18 e 45 anni in aree endemiche è stata valutata in 3 studi tutti condotti nell'Asia-Pacifico (CYD22 in Vietnam, CYD28 a Singapore e CYD47 in India).

Le GMT al basale e 28 giorni dopo la terza dose in soggetti di età compresa fra 18 e 45 anni sono riportate nella tabella 7.

**Tabella 7: Immunogenicità per i soggetti sieropositivi alla dengue di età compresa fra 18 e 45 anni da aree endemiche.**

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

N: numero di soggetti con titolo anticorpale disponibile per l'endpoint in questione

Per soggetti sieropositivi alla dengue si intendono quelli con titolo superiore o uguale all'LLOQ contro almeno un sierotipo di dengue al basale

IC: intervallo di confidenza

CYD28: Paese a bassa endemicità

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapore; CYD47: India;

Il bridging dell'efficacia si basa sui dati disponibili riportati sopra e sui risultati complessivi. I dati di immunogenicità resi disponibili dagli studi sugli adulti di età compresa fra 18 e 45 anni nelle regioni endemiche evidenziano che le GMT successive alla terza iniezione contro ciascun sierotipo sono generalmente più elevate negli adulti che nei bambini e negli adolescenti partecipanti a CYD14 e CYD15. Pertanto, si prevede una protezione per gli adulti che risiedono nelle aree endemiche, sebbene la misura effettiva dell'efficacia del vaccino rispetto a quella osservata nei bambini e negli adolescenti non sia nota.

#### Persistenza a lungo termine degli anticorpi

Le GMT persistevano dopo la terza dose fino a 5 anni in soggetti di età pari o superiore a 6 anni negli studi CYD14 e CYD15. A 5 anni dopo la terza somministrazione, le GMT erano ancora più alte delle GMT di prima della vaccinazione nonostante una diminuzione delle GMT contro i 4 sierotipi rispetto alle GMT dopo la terza dose. I livelli delle GMT dipendono dall'età e dallo stato sierologico di dengue al basale.

L'effetto di una dose di richiamo è stato osservato in soggetti tra 9-50 anni di età che vivono in aree endemiche dopo la terza dose (studi CYD63, CYD64, CYD65). Dopo la dose di richiamo è stato osservato un aumento transitorio o assente dei titoli degli anticorpi neutralizzanti. L'effetto di richiamo era variabile tra sierotipi e studi. Il perché ci sia un effetto booster scarso/limitato con Dengvaxia rimane non compreso in termini di meccanismi e implicazioni cliniche.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su Dengvaxia.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici di sicurezza non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo in base a uno studio di tossicità a dosi ripetute comprendente la valutazione della tolleranza locale, e a un programma di tossicologia della riproduzione e dello sviluppo. In uno studio sulla distribuzione e l'eliminazione, non è stata riscontrata eliminazione di RNA di Dengvaxia, quindi non vi è rischio di disseminazione nell'ambiente o di trasmissione da vaccini. Uno studio sulla virulenza a livello neurologico evidenzia che il vaccino CYD per la dengue non è neurotossico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere:

Amminoacidi essenziali tra cui fenilalanina

Amminoacidi non essenziali

Arginina cloridrato

Saccarosio

Trealosio diidrato

Sorbitolo (E420)

Trometamolo

Urea

Acido idrocloridrico e sodio idrossido per aggiustamento del pH

#### Solvente:

Cloruro di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Dengvaxia non deve essere miscelato con nessun altro vaccino o prodotto medicinale.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo la ricostituzione con il solvente in dotazione, Dengvaxia deve essere utilizzato immediatamente.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C–8°C).

Non congelare.

Conservare nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione di Dengvaxia dopo la ricostituzione, vedere il paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Polvere (1 dose) in fiala (vetro di tipo I), con tappo (gomma butilica) e cappuccio a pressione (alluminio, polipropilene) + 0,5 ml di solvente in siringa pre-riempita (vetro di tipo I), con tappo a stantuffo (gomma butilica) e cappuccio della punta a pressione (elastomero) con 2 aghi separati.

Confezioni da 1 o 10.

- Polvere (1 dose) in fiala (vetro di tipo I), con tappo (gomma butilica) e cappuccio a pressione (alluminio, polipropilene) + 0,5 ml di solvente in siringa pre-riempita (vetro di tipo I), con tappo a stantuffo (gomma butilica) e cappuccio della punta a pressione (elastomero).

Confezioni da 1 o 10.

I tappi delle siringhe preriempite contengono un derivato di lattice di gomma naturale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Evitare il contatto con agenti disinfettanti perché potrebbero inattivare i virus del vaccino.

Dengvaxia deve essere ricostituito prima della somministrazione.

La ricostituzione di Dengvaxia avviene trasferendo tutto il solvente (soluzione di cloruro di sodio allo 0,4%) fornito nella siringa pre-riempita con etichetta blu nel flaconcino di polvere liofilizzata con cappuccio giallo-verde a pressione.

1. Attaccare un ago sterile alla siringa pre-riempita per trasferire il solvente. L'ago deve essere fissato saldamente alla siringa, ruotandola di un quarto di giro.
2. Trasferire l'intero contenuto della siringa pre-riempita nel flaconcino contenente la polvere.
3. Ruotare delicatamente fino a quando la polvere si sarà sciolta completamente.

Ispezionare visivamente la sospensione prima della somministrazione. Dopo la ricostituzione, Dengvaxia è un liquido trasparente e incolore con la possibile presenza di particelle da bianco a traslucido (di natura endogena).

Dopo la completa dissoluzione, prelevare una dose da 0,5 ml di sospensione ricostituita con la stessa siringa. Per l'iniezione, inserire un nuovo ago sterile nella siringa.

Dopo la ricostituzione con il solvente in dotazione, Dengvaxia deve essere utilizzato immediatamente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lione  
Francia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 Dicembre 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.





## 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dengvaxia, polvere e solvente per sospensione iniettabile in contenitori multidose  
vaccino tetravalente per la dengue (vivo, attenuato)

## 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 ml) contiene:

Virus della febbre gialla dengue chimerico di sierotipo 1(vivo, attenuato)* .....	4,5–6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dose**
Virus della febbre gialla dengue chimerico di sierotipo 2(vivo, attenuato)* .....	4,5–6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dose**
Virus della febbre gialla dengue chimerico di sierotipo 3(vivo, attenuato)* .....	4,5–6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dose**
Virus della febbre gialla dengue chimerico di sierotipo 4(vivo, attenuato)* .....	4,5–6,0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> /dose**

\* Prodotto in cellule Vero mediante tecnologia del DNA ricombinante. Prodotto contenente organismi geneticamente modificati (OGM).

\*\* CCID<sub>50</sub>: dose infettante il 50% delle colture cellulari.

Eccipienti con effetto non noto: (vedere Sezione 4.4)

fenilalanina.....8 microgrammi

Sorbitolo.....1,76 milligrammi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3 FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

Prima della ricostituzione, il vaccino è una polvere liofilizzata omogenea bianca con possibile retrazione alla base (possibile impaccamento ad anello).

Il solvente è una soluzione limpida e incolore.

## **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Dengvaxia è indicato per la prevenzione della malattia dengue provocata dai sierotipi 1, 2, 3 e 4 del virus dengue in soggetti di età compresa tra 6 e 45 con anni precedente infezione da virus dengue accertata mediante test (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

L'uso di Dengvaxia deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### *Bambini e adulti di età compresa fra 6 e 45 anni*

Il programma di vaccinazione consiste in 3 iniezioni di una dose ricostituita (0,5 ml) da somministrare a intervalli di 6 mesi.

##### *Dose di richiamo*

Il valore aggiunto e una appropriata tempistica per la somministrazione della(e) dose(i) di richiamo non sono stati stabiliti. I dati attualmente disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1.

##### *Popolazione pediatrica di età inferiore ai 6 anni*

Dengvaxia non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 6 anni (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 6 anni (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

#### Modo di somministrazione

Dengvaxia deve essere somministrato solamente a soggetti precedentemente infettati dal virus dengue. La pregressa infezione da virus dengue deve essere confermata attraverso un test, documentata nell'anamnesi medica del soggetto o effettuato prima della vaccinazione (vedere paragrafo 4.4).

L'immunizzazione deve essere effettuata mediante iniezione sottocutanea (SC) preferibilmente nella parte superiore del braccio, nella regione del deltoide.

Non somministrare per iniezione endovascolare.

Per le istruzioni sulla ricostituzione di Dengvaxia prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o dopo precedente somministrazione di Dengvaxia o di un vaccino contenente gli stessi componenti.
- Soggetti con immunodeficienza cellulo-mediata congenita o acquisita, anche dovuta a terapie immunosoppressive quali chemioterapia o alte dosi di corticosteroidi sistemici (ad es. 20 mg o 2 mg/kg di prednisone per 2 settimane o più) ricevute nelle 4 settimane precedenti la vaccinazione.

- Soggetti con infezione da HIV sintomatica o infezione da HIV asintomatica, quando è accompagnata da evidenze di compromissione della funzione immunitaria.
- Donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Donne in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Ipersensibilità

Un trattamento e un controllo medico adeguati devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Il tappo della siringa preriempita contiene una gomma naturale derivante dal lattice che può essere causa di reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

##### Malattia intercorrente

La somministrazione di Dengvaxia deve essere posticipata in soggetti affetti da una malattia febbrile da moderata a severa o acuta.

##### Sincope

Potrebbe manifestarsi una sincope (mancamento) dopo qualsiasi vaccinazione, o perfino prima di essa, come risposta psicogena all'iniezione con un ago. Devono essere adottate le procedure corrette per prevenire eventuali lesioni da caduta e per gestire le reazioni sincopali.

##### Screening pre-vaccinazione per l'identificazione di una precedente infezione da virus dengue

I soggetti che non sono stati precedentemente infettati dal virus dengue non devono essere vaccinati perché un incremento del rischio di ricovero ospedaliero per dengue e dengue clinicamente grave è stato osservato durante il follow-up a lungo termine degli studi clinici condotto in soggetti vaccinati ma non precedentemente infettati dal virus dengue (vedere paragrafo 4.8).

In mancanza di una documentazione che attesti una precedente infezione da virus dengue, la precedente infezione deve essere confermata mediante un test da effettuare prima della vaccinazione. (vedere paragrafo 4.2). Al fine di evitare la vaccinazione di falsi positivi, devono essere impiegati esclusivamente dei metodi di analisi con prestazioni adeguate in termini di specificità e reattività crociata in base all'epidemiologia locale della malattia in conformità con le raccomandazioni ufficiali.

Nelle aree non-endemiche o con basso grado di trasmissione del virus, l'impiego del vaccino deve essere circoscritto a quei soggetti che hanno un'alta probabilità di una futura esposizione al virus dengue.

Minore è la proporzione di soggetti con sieropositività vera, più alto è il rischio di falsi sieropositivi impiegando uno qualsiasi dei test disponibili per determinare lo stato sierologico della dengue. Pertanto, i test da effettuare prima della vaccinazione e la vaccinazione devono essere limitati a soggetti con alta probabilità di aver contratto il virus dengue in passato (ad es. soggetti che hanno vissuto o avevano soggiorni ricorrenti in aree endemiche. Questo ha lo scopo di minimizzare il rischio di un falso positivo al test.

##### Popolazioni speciali

###### *Donne in età fertile*

Le donne in età fertile devono utilizzare efficaci misure contraccettive almeno per un mese dopo ogni dose di vaccino (vedere paragrafo 4.6).

### *Viaggiatori*

Non sono disponibili dati clinici a supporto della vaccinazione di soggetti che vivono in aree non-endemiche con bassa probabilità di aver avuto una precedente infezione da virus dengue e che soltanto occasionalmente viaggiano verso aree endemiche, e perciò la vaccinazione di tali soggetti non è raccomandata.

### Protezione

Una risposta immunitaria protettiva con Dengvaxia può non essere ottenuta in tutti i vaccinati. Si raccomanda di mantenere le misure di protezione personale contro le punture di zanzara dopo la vaccinazione.

### Dengvaxia contiene fenilalanina, sodio e sorbitolo.

Dengvaxia contiene 8 microgrammi di fenilalanina in ogni dose da 0,5 ml. La fenilalanina può essere dannosa in soggetti affetti da fenilchetonuria (PKU), una rara patologia per la quale la fenilalanina viene accumulata in quanto l'organismo non può rimuoverla correttamente.

Dengvaxia contiene meno di 1mmol (23 mg) di sodio in ogni dose da 0,5 ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

Dengvaxia contiene 1,76 milligrammi di sorbitolo in ogni dose da 0,5 ml.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Per i pazienti che ricevono un trattamento con immunoglobuline o prodotti ematici contenenti immunoglobuline, quali sangue o plasma, si consiglia di attendere che siano trascorse almeno 6 settimane e preferibilmente 3 mesi dalla fine del trattamento prima di somministrare Dengvaxia, al fine di evitare la neutralizzazione dei virus attenuati contenuti nel vaccino.

Dengvaxia non deve essere somministrato a soggetti che ricevono terapie immunosoppressive quali chemioterapia o dosi elevate di corticosteroidi sistemici nelle 4 settimane precedenti la vaccinazione (vedere paragrafo 4.3).

### Utilizzo con altri vaccini

Dengvaxia è stato valutato in uno studio clinico sulla somministrazione concomitante con Tdap (Vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare adsorbito, contenuto antigenico ridotto) (629 soggetti sieropositivi alla dengue al basale, di età compresa tra 9 e 60 anni). È stata ottenuta la non inferiorità della risposta immunitaria umorale a tutti gli antigeni Tdap ottenuti dalla dose di richiamo Tdap somministrata in concomitanza con la prima dose di Dengvaxia rispetto alla somministrazione sequenziale, quando misurata 28 giorni dopo la dose di richiamo Tdap in soggetti sieropositivi alla dengue. In soggetti sieropositivi alla dengue, la prima dose di Dengvaxia ha indotto una risposta immunitaria simile (in termini di media geometrica dei titoli anticorpali [GMT] e tassi di sieropositività) contro tutti e 4 i sierotipi di dengue nei gruppi di somministrazione sia concomitante che sequenziale.

Dengvaxia è stato valutato in due studi clinici con i vaccini HPV (vaccini del papilloma virus umano ricombinante) bivalenti e quadrivalenti (305 soggetti sieropositivi alla dengue al basale, di età compresa dai 9 e i 14 anni e 197 soggetti sieropositivi alla dengue al basale, dai 9 ai 13 anni di età). Non è stato possibile valutare la non inferiorità della risposta immunitaria umorale ai vaccini HPV bivalenti e quadrivalenti/Dengvaxia 28 giorni dopo l'ultima iniezione poiché il numero di soggetti valutabili era limitato. Le valutazioni di immunogenicità nel gruppo di somministrazione concomitante e nel gruppo di somministrazione sequenziale erano solo descrittive.

Il vaccino bivalente HPV ha mostrato GMT simili in entrambi i gruppi di somministrazione, concomitante e sequenziale, e i rapporti GMT tra i gruppi (somministrazione concomitante/sequenziale) erano vicini a 1 sia per HPV-16 che per HPV-18. I GMT contro i 4

sierotipi di dengue erano simili per entrambi i regimi. I rapporti GMT tra i gruppi (somministrazione concomitante/sequenziale) erano vicini a 1 per tutti e 4 i sierotipi di dengue.

Per l'HPV quadrivalente, i rapporti GMT tra i gruppi (somministrazione concomitante/sequenziale) erano vicini a 1 per HPV-6 e circa 0,80 per HPV-11, HPV-16 e HPV-18. I rapporti GMT tra i gruppi (somministrazione concomitante/sequenziale) erano vicini a 1 per i sierotipi 1 e 4 e vicini a 0,80 per i sierotipi 2 e 3

La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

In nessuno di questi studi è stato evidenziato un aumento del tasso di reattogenicità o di un cambiamento nel profilo di sicurezza dei vaccini quando i vaccini Tdap o HPV sono stati somministrati in concomitanza con Dengvaxia.

Se Dengvaxia deve essere somministrato contemporaneamente a un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in siti di iniezione diversi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Gli studi sugli animali non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

I dati sull'uso di Dengvaxia nelle donne in gravidanza sono limitati. Questi dati non sono sufficienti a stabilire definitivamente l'assenza di potenziali effetti di Dengvaxia sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale.

Dengvaxia è un vaccino vivo attenuato ed è pertanto controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno un mese dopo ogni dose.

##### Allattamento

Gli studi sugli animali non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti sull'allattamento.

L'esperienza sull'escrezione del virus dengue attraverso il latte materno è molto limitata.

Inoltre, considerando che Dengvaxia è un vaccino vivo attenuato e che l'esperienza ottenuta dai dati post-marketing su Dengvaxia nelle donne in allattamento è molto limitata, il vaccino è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

##### Fertilità

Non sono stati effettuati studi specifici sulla fertilità.

Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto nocivo sulla fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Dengvaxia altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Nei soggetti di età compresa fra 6 e 45 anni, le reazioni riportate con maggior frequenza, a prescindere dallo stato sierologico relativo alla dengue precedente alla vaccinazione, sono state cefalea (51%), dolore in sede di iniezione (49%), malessere (41%), mialgia (41%), astenia (32%) e febbre (14%).

Le reazioni avverse si sono manifestate entro i 3 giorni successivi alla vaccinazione, ad eccezione della febbre, che compare entro i 14 giorni successivi all'iniezione. Le reazioni avverse erano generalmente di gravità da lieve a moderata e di breve durata (fra 0 e 3 giorni).

Le reazioni avverse sistemiche tendevano a essere meno frequenti dopo la seconda e la terza iniezione di Dengvaxia rispetto alla prima iniezione.

Reazioni allergiche, comprese le reazioni anafilattiche, sono state segnalate molto raramente.

Complessivamente, le stesse reazioni avverse, ma a frequenze più basse, sono state osservate in soggetti sieropositivi alla dengue.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alle seguenti categorie di frequenza:

Molto comune:  $\geq 1/10$

Comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Non comune:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

Raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

Molto raro: ( $< 1/10.000$ )

Le reazioni avverse raccolte entro i 28 giorni successivi a qualsiasi iniezione somministrata durante studi clinici a soggetti di età compresa fra 6 e 45 anni, in un sottoinsieme di reattogenicità di 1.492 adulti e 4.434 ragazzi, e le reazioni avverse osservate durante l'uso commerciale sono presentate nella **Tabella 1** per i ragazzi di età compresa fra 6 e 17 anni e nella Tabella 2 per gli adulti di età compresa fra 18 e 45 anni.

**Tabella 1: Reazioni avverse riscontrate durante gli studi clinici e segnalate durante l'uso commerciale in ragazzi (età compresa fra 6 e 17 anni)**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Eventi avversi</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Non Comune	Infezione delle vie respiratorie superiori
	Raro	Nasofaringite
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Molto raro	Reazioni allergiche comprese le reazioni anafilattiche*
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Cefalea
	Raro	Capogiri
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Raro	Rinorrea Dolore orofaringeo Tosse
	Non comune	Vomito
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Raro	Nausea
	Raro	Eruzione cutanea Orticaria
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Molto comune	Mialgia
	Raro	Dolore al collo
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Molto comune	Malessere Astenia

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Febbre Reazioni in sede di iniezione (dolore, eritema)
	Comune	Gonfiore in sede di iniezione
	Non comune	Reazioni in sede di iniezione (prurito, indurimento, emorragia, ematoma)
	Raro	Brividi

\* Reazioni avverse raccolte da segnalazioni spontanee.

**Tabella 2: Reazioni avverse riscontrate durante studi clinici e segnalate durante l'uso commerciale in adulti (età compresa fra 18 e 45 anni)**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Eventi avversi</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Non comune	Infezione delle vie respiratorie superiori Rinofaringite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Non comune	Linfoadenopatia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Molto rara	Reazioni allergiche comprese le reazioni anafilattiche*
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Non comune	Dolore orofaringeo Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Non comune	Nausea Vomito Bocca secca
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Non comune	Eruzione cutanea
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Molto comune	Mialgia
	Non comune	Dolore al collo Artralgia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Dolore in sede di iniezione Malessere Astenia
	Comune	Febbre Reazioni in sede di iniezione (eritema, ematoma, tumefazione, prurito)
	Non comune	Reazioni in sede di iniezione (indurimento, calore) Stanchezza Brividi
	Raro	Emorragia in sede di iniezione

\* Reazioni avverse raccolte da segnalazioni spontanee.

Febbre dengue con ricovero ospedaliero e/o clinicamente grave nei dati di follow-up sulla sicurezza a lungo termine

In un'analisi esplorativa condotta su tre studi di efficacia con un follow-up a lungo termine a partire dalla prima iniezione, è stato osservato un aumento del rischio di ricovero ospedaliero per dengue, inclusa la dengue clinicamente grave (prevalentemente febbre emorragica dengue di grado 1 o 2 [OMS 1997]) nei vaccinati che non avevano sofferto di infezione da dengue precedente. Dati ottenuti da studi clinici pivotali che in un periodo di 6 anni il rischio di dengue grave è aumentato in soggetti da 6 a 16 anni vaccinati con Dengvaxia, senza una infezione di Dengue pregressa, rispetto a quelli non vaccinati nella stessa fascia d'età. Le stime tratte dall'analisi a lungo termine indicano che l'insorgenza di un maggior rischio avveniva soprattutto nel corso del 3° anno successivo alla prima iniezione. Questo aumento del rischio non è stato osservato in soggetti che erano già stati precedentemente infettati dal virus dengue (vedere paragrafo 5.1).



## Popolazione pediatrica

### *Dati pediatrici in soggetti di età compresa fra 6 e 17 anni*

Nella popolazione pediatrica è stata osservata l'insorgenza di febbre ed eritema in sede di iniezione con frequenza maggiore (molto comune) rispetto agli adulti (comune).

L'orticaria (raro) è stata segnalata solo in soggetti di età compresa fra 6 e 17 anni (nessuna segnalazione negli adulti).

### *Dati pediatrici in soggetti di età inferiore a 6 anni, ossia al di fuori della fascia di età indicata*

Il sottoinsieme di reattogenicità in soggetti di età inferiore a 6 anni include 2.192 soggetti distribuiti come segue: 1.287 soggetti di età inferiore a 2 anni, 905 soggetti di età compresa fra 2 e 5.

Nei soggetti di età compresa fra 2 e 5 anni, rispetto ai soggetti di età superiore a 6 anni, gonfiore in sede di iniezione è stato segnalato con maggior frequenza (frequenza: molto comune) e sono stati segnalati ulteriori eventi avversi (frequenza: non comune): rash maculo-papulare, appetito ridotto.

Nei soggetti di età compresa fra 2 e 5 anni, non infettati precedentemente dalla dengue, i dati di follow-up di sicurezza a lungo termine hanno dimostrato un aumento del rischio di malattia da dengue con necessità di ricovero ospedaliero, inclusa la dengue clinicamente grave, nei vaccinati rispetto ai non vaccinati (vedere paragrafo 4.4).

Nei soggetti di età inferiore a 2 anni, le reazioni avverse riportate con la massima frequenza dopo un'iniezione di Dengvaxia sono state febbre, irritabilità, perdita dell'appetito, pianto anomalo e dolorabilità in sede di iniezione.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BX/non ancora assegnato

#### Meccanismo d'azione

Dengvaxia contiene virus vivi attenuati. Dopo la somministrazione, i virus si replicano a livello locale e sollecitano gli anticorpi neutralizzanti e le risposte immunitarie cellulo-mediate contro i quattro sierotipi del virus dengue (vedere dati dettagliati di seguito nel sottoparagrafo Immunogenicità).

#### Efficacia clinica

L'efficacia clinica di Dengvaxia è stata valutata in 3 studi: uno studio di efficacia di fase IIb di supporto (CYD23) in Thailandia e 2 studi centrali di efficacia di fase III su vasta scala, CYD14 in Asia (Indonesia, Malesia, Filippine, Thailandia, Vietnam) e CYD15 in America Latina (Brasile, Colombia, Honduras, Messico, Porto Rico).

Nello studio di fase IIb, un totale di 4.002 soggetti di età compresa fra 4 e 11 anni è stato randomizzato a ricevere Dengvaxia o un controllo, indipendentemente dalla precedente infezione da dengue. Di

questi soggetti 3.285 erano di età compresa fra 6 e 11 anni (2.184 nel gruppo del vaccino e 1.101 nel gruppo di controllo).

Nei due studi centrali di fase III (CYD14 e CYD15), un totale di circa 31.000 soggetti di età compresa fra 2 e 16 anni è stato randomizzato a ricevere Dengvaxia o placebo, indipendentemente dalla precedente infezione da dengue. Di questi soggetti 19.107 hanno ricevuto Dengvaxia (5.193 soggetti in CYD14 e 13.914 in CYD15) e 9.538 hanno ricevuto placebo (2.598 in CYD14 e 6.940 in CYD15) ed erano di età compresa tra i 6 e i 16 anni.

All'inizio delle sperimentazioni CYD14 e CYD15, la sieroprevalenza della dengue nella popolazione complessiva presso i centri di sperimentazione era compresa fra il 52,8% e l'81,1% in CYD14 (Asia-Pacifico) e fra il 55,7% e il 92,7% in CYD15 (America Latina).

L'efficacia è stata valutata durante una fase attiva di 25 mesi, durante i quali la sorveglianza è stata progettata per ottimizzare il rilevamento di tutti i casi di dengue virologicamente confermata (*virologically-confirmed dengue*, VCD) sintomatica a prescindere dalla gravità. Il rilevamento attivo dei casi di dengue sintomatica è iniziato il giorno della prima iniezione ed è continuato per almeno 13 mesi dopo la terza iniezione.

Per l'endpoint primario, l'incidenza di casi di VCD sintomatica durante il periodo di 12 mesi a decorrere dal 28° giorno dopo la terza iniezione è stata confrontata con il gruppo di controllo.

Le analisi esplorative sull'efficacia del vaccino in base sullo stato sierologico di dengue, misurato mediante il test di neutralizzazione della riduzione di placca (PRNT50) al basale (prima della prima iniezione), sono state effettuate nel sottoinsieme di immunogenicità di 2.000 soggetti ciascuno in CYD14 e CYD15 e di 300 soggetti in CYD23. In questo sottoinsieme, all'interno dei 2.580 soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni, che erano sieropositivi alla dengue al basale (circa l'80%), 1.729 hanno ricevuto il vaccino (656 soggetti in CYD14 e 1073 in CYD15) e 851 soggetti hanno ricevuto placebo (339 in CYD14 e 512 in CYD15) (vedere anche il sottoparagrafo Immunogenicità).

*Dati di efficacia clinica per i soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni nelle aree endemiche, qualsiasi stato sierologico al basale.*

I risultati di efficacia del vaccino (*Vaccine Efficacy*, VE) in base all'endpoint primario (casi di VCD sintomatica verificatisi nel periodo di 25 mesi dopo la prima dose nei soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni (qualsiasi stato sierologico al basale) sono riportati nella **Tabella 3** per gli studi CYD14, CYD15 e CYD23.

**Tabella 3: VE contro i casi di VCD sintomatica durante il periodo di 25 mesi dopo la prima dose dovuti a uno qualsiasi dei 4 sierotipi nei soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni (qualsiasi sierostato al basale).**

	CYD14		CYD15		CYD23		Aggregati CYD14+CYD15		Aggregati* CYD14+CYD15+CYD23	
	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo
<b>Casi/ anni- persona</b>	166/10352	220/5039	227/2688 3	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	4455/41571	651/20427
<b>VE % (IC al 95%)</b>	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: numero di soggetti per studio

Casi: numero di soggetti con almeno un episodio di dengue sintomatica virologicamente confermata nel periodo considerato.

Anni-persona: somma del tempo a rischio (in anni) per i soggetti durante il periodo in studio.

IC: intervallo di confidenza.

\*I risultati aggregati di CYD14, 15 e 23 devono essere interpretati con cautela a causa delle differenze di definizione del test di conferma della dengue e di malattia febbrile acuta fra CYD14/15 e CYD23.

Nei soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni, l'efficacia di Dengvaxia contro i casi di dengue sintomatica virologicamente confermata (VCD) dovuta a uno qualsiasi dei 4 sierotipi è stata dimostrata in tutti e tre gli studi: CYD14, CYD15 e CYD23 (vedere **Tabella 3**).

*Dati di efficacia clinica per soggetti di età compresa tra 9 e 16 anni in aree endemiche, sieropositivi alla dengue al basale*

*VE contro casi di VCD asintomatica in soggetti di età compresa tra 6 e 16 anni*

I risultati di efficacia del vaccino (VE) in funzione di una analisi esplorativa dei casi di VCD sintomatici verificatisi durante il periodo di 25 mesi dopo la prima dose in soggetti di età compresa tra 6 e 16 anni, sieropositivi al basale, sono riportati nella **Tabella 4** per sottoinsieme di immunogenicità negli studi CYD14, CYD15 e CYD23.

**Tabella 4: VE contro i casi di VCD sintomatici durante il periodo di 25 mesi dopo la prima dose dovuti a uno qualsiasi dei 4 sierotipi in soggetti da 6 a 16 anni (sieropositivi alla dengue)**

	CYD14		CYD15		CYD23		Aggregati CYD14+CYD15		Aggregati* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo
<b>Casi /anni- persona</b>	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
<b>VE % (IC al 95%)</b>	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: numero di soggetti per studio

Casi: numero di soggetti con almeno un episodio di dengue sintomatica virologicamente confermata nel periodo considerato.

Anni-persona: somma del tempo a rischio (in anni) per i soggetti durante il periodo in studio.

IC: intervallo di confidenza.

NC: Non calcolato (l'assenza di casi nel gruppo vaccino e nel gruppo di controllo non consente di calcolare VE o IC)

\* I risultati aggregati di CYD14, 15 e 23 devono essere interpretati con cautela a causa delle differenze di definizione del test di conferma della dengue e di malattia febbrile acuta fra CYD14/15 e CYD23.

I quattro sierotipi hanno contribuito all'efficacia complessiva del vaccino (VE). I dati sono limitati poiché lo stato immunologico al basale è stato inizialmente raccolto in un sottogruppo limitato di soggetti. La VE contro la VCD sintomatica in base al sierotipo 1 [76,8 (46,1; 90,0)] e al sierotipo 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] tende ad essere inferiore rispetto ai sierotipi 3 [89,6 (63,7; 97,0)] e sierotipo 4 [96,5 (73,4; 99,5)] durante il periodo dei 25 mesi dopo la prima dose, per i soggetti dai 6 a 16 anni di età sieropositivi al basale (sottogruppo di immunogenicità degli studi CYD14, CYD15 e CYD23).

L'efficacia tende ad essere leggermente inferiore nei bambini di 6-8 anni di età rispetto a quelli di 9-16 anni di età.

#### *VE contro casi di VCD grave e ospedalizzata in soggetti di età compresa tra 6 e 16 anni*

Nei soggetti di età compresa tra 6 e 16 anni sieropositivi alla dengue al basale (sottoinsieme di immunogenicità), un due casi di VCD clinicamente grave nel CYD14 e uno nel CYD15 sono stati riportati nel periodo di 25 mesi dopo la prima iniezione nel gruppo di controllo rispetto a nessuno nel gruppo vaccino. Otto casi di VCD ospedalizzati sono stati riportati nel gruppo di controllo rispetto a uno nel gruppo dei vaccinati e due casi di VCD ospedalizzati in CYD15 sono stati riportati nel gruppo di controllo rispetto a nessuno nel gruppo vaccino. Questi dati non sono conclusivi a causa del basso numero di casi nel sottoinsieme di immunogenicità.

L'efficacia è stata determinata in aree a moderata-elevata endemia. L'entità della protezione può non essere estrapolata ad altre situazioni epidemiologiche.

#### *Dati di efficacia clinica per i soggetti di età compresa fra 17 e 45 anni nelle aree endemiche*

Non sono stati effettuati studi di efficacia clinica sui soggetti di età compresa fra 17 e 45 anni che risiedono nelle aree endemiche. L'efficacia clinica del vaccino si basa sul bridging dei dati immunogenetici (vedere sotto il paragrafo *Dati di immunogenicità in soggetti tra 18 e 45 anni di età in aree endemiche*).

#### *Protezione a lungo termine*

Dati limitati suggeriscono una tendenza dell'efficacia a diminuire nel tempo. Durante gli ultimi 2 anni di follow-up (Anno 5 e 6) dopo la dose iniziale, l'efficacia del vaccino contro la VCD sintomatica (Immunogenicity Subset, pool CYD14+CYD15) è stata del 14,6% (95% CI: -74,7; 58,3) nei soggetti dai 6 ai 16 anni di età precedentemente infettati da virus dengue. La persistenza dell'efficacia può variare in base alle condizioni epidemiologiche.

### Immunogenicità

Non è stato stabilito alcun correlato di protezione immunitaria. Durante lo sviluppo clinico, i dati di immunogenicità sono stati raccolti in un totale di circa 7.262 soggetti di età compresa fra 9 mesi e 60 anni che avevano ricevuto almeno un'iniezione del vaccino.

Fra questi soggetti, un totale di 3.498 soggetti di età compresa fra 6 e 45 anni, provenienti da aree endemiche e immuni al virus dengue hanno ricevuto almeno un'iniezione di Dengvaxia. La maggior parte dei soggetti era di età compresa fra 6 e 17 anni (n = 2.836).

Durante lo sviluppo clinico, i titoli di anticorpi neutralizzanti di ogni sierotipo sono stati misurati mediante il test di neutralizzazione della riduzione di placca (PRNT) e sono stati presentati come media geometrica dei titoli (*geometric mean titres*, GMT).

Nelle tabelle che seguono, lo stato sierologico della dengue al basale (prima della prima iniezione) è stato definito come segue:

- Sieropositività alla dengue se il titolo di PRNT50  $\geq 10$  [1/dil] (limite inferiore di quantificazione [*lower limit of quantification*, LLOQ]) contro almeno un sierotipo.
- Sieronegatività alla dengue se il titolo di PRNT50 < il limite inferiore di quantificazione contro tutti i 4 sierotipi.

### Dati di immunogenicità per i soggetti di età compresa fra 6 e 8 anni nelle aree endemiche

Le GMT al basale e 28 giorni successivi alla terza dose nei soggetti di età compresa fra 6 e 8 anni in CYD14 sono riportate nella Tabella 5.

**Tabella 5: Immunogenicità per i soggetti sieropositivi alla dengue di età compresa fra 6 e 8 anni in CYD14 provenienti da aree endemiche**

Studio	N	Sierotipo 1		Sierotipo 2		Sierotipo 3		Sierotipo 4	
		GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)
CYD14	168	80.8 (57.3; 114)	203 (154; 268)	118 (86.0; 161)	369 (298; 457)	105 (75.5; 145)	316 (244; 411)	48.4 (37.2; 63.0)	175 (145; 211)

N: numero di soggetti con titolo anticorpale disponibile per l'endpoint in questione

Per soggetti sieropositivi alla dengue si intendono quelli con titolo superiore o uguale all'LLOQ contro almeno un sierotipo di dengue al basale

IC: intervallo di confidenza

CYD14: Indonesia, Malesia, Filippine, Thailandia, Vietnam.

### Dati di immunogenicità per i soggetti di età compresa fra 9 e 17 anni provenienti da aree endemiche

Le GMT al basale e 28 giorni successivi alla terza dose nei soggetti di età compresa fra 9 e 16 anni in CYD14 e in CYD15 sono riportate nella **Tabella 6**.

**Tabella 6: Immunogenicità per i soggetti sieropositivi alla dengue di età compresa fra 9 e 16 anni in CYD14 e in CYD15 da da aree endemiche**

Studio	N	Sierotipo 1		Sierotipo 2		Sierotipo 3		Sierotipo 4	
		GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 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	1.048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)

N: numero di soggetti con titolo anticorpale disponibile per l'endpoint in questione

Per soggetti sieropositivi alla dengue si intendono quelli con titolo superiore o uguale all'LLOQ contro almeno un sierotipo di dengue al basale

IC: intervallo di confidenza  
 CYD14: Indonesia, Malesia, Filippine, Thailandia, Vietnam.  
 CYD15: Brasile, Colombia, Honduras, Messico, Porto Rico

Dati di immunogenicità per i soggetti di età compresa fra 18 e 45 anni in aree endemiche

L'immunogenicità della formulazione definitiva del vaccino anti-dengue CYD negli adulti di età compresa fra 18 e 45 anni in aree endemiche è stata valutata in 3 studi tutti condotti nell'Asia-Pacifico (CYD22 in Vietnam, CYD28 a Singapore e CYD47 in India).

Le GMT al basale e 28 giorni dopo la terza dose in soggetti di età compresa fra 18 e 45 anni sono riportate nella **Tabella 7**.

**Tabella 7: Immunogenicità per i soggetti sieropositivi alla dengue di età compresa fra 18 e 45 anni da aree endemiche**

Studio	N	Sierotipo 1		Sierotipo 2		Sierotipo 3		Sierotipo 4	
		GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1.626)	437 (240; 797)	937 (586; 1.499)	192 (117; 313)	482 (357; 651)	86,5 (41,2; 182)	387 (253; 591)
CYD28	66	59,8 (36,8; 97,4)	235 (135; 409)	67,1 (40,9; 110)	236 (144; 387)	48,4 (32,9; 71,0)	239 (166; 342)	22,1 (14,7; 33,4)	211 (155; 287)
CYD47	109	324 (236; 445)	688 (524; 901)	363 (269; 490)	644 (509; 814)	394 (299; 519)	961 (763; 1.211)	80,7 (61,3; 106)	413 (331; 516)

N: numero di soggetti con titolo anticorpale disponibile per l'endpoint in questione

Per soggetti sieropositivi alla dengue si intendono quelli con titolo superiore o uguale all'LLOQ contro almeno un sierotipo di dengue al basale

IC: intervallo di confidenza

CYD28: Paese a bassa endemicità

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapore; CYD47: India;

Il bridging dell'efficacia si basa sui dati disponibili riportati sopra e sui risultati complessivi. I dati di immunogenicità resi disponibili dagli studi sugli adulti di età compresa fra 18 e 45 anni nelle regioni endemiche evidenziano che le GMT successive alla terza iniezione contro ciascun sierotipo sono generalmente più elevate negli adulti che nei bambini e negli adolescenti partecipanti a CYD14 e CYD15. Pertanto, si prevede una protezione per gli adulti che risiedono nelle aree endemiche, sebbene la misura effettiva dell'efficacia del vaccino rispetto a quella osservata nei bambini e negli adolescenti non sia nota.

Persistenza a lungo termine degli anticorpi

Le GMT persistevano dopo la terza dose fino a 5 anni in soggetti di età pari o superiore a 6 anni negli studi CYD14 e CYD15. A 5 anni dopo la terza somministrazione, le GMT erano ancora più alte delle GMT di prima della vaccinazione nonostante una diminuzione delle GMT contro i 4 sierotipi rispetto alle GMT dopo la terza dose. I livelli delle GMT dipendono dall'età e dallo stato sierologico di dengue al basale.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su Dengvaxia.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici di sicurezza non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo in base a uno studio di tossicità a dosi ripetute comprendente la valutazione della tolleranza locale, e a un programma di tossicologia della riproduzione e dello sviluppo. In uno studio sulla distribuzione e l'eliminazione, non è stata riscontrata eliminazione di RNA di Dengvaxia, quindi non vi è rischio di disseminazione nell'ambiente o di trasmissione da vaccini. Uno studio sulla virulenza a livello neurologico evidenzia che il vaccino CYD per la dengue non è neurotossico.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere:

Amminoacidi essenziali tra cui fenilalanina

Amminoacidi non essenziali

Arginina cloridrato

Saccarosio

Trealosio diidrato

Sorbitolo (E420)

Trometamolo

Urea

Acido idrocloridrico e idrossido di sodio per aggiustamento del pH

#### Solvente:

cloruro di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Dengvaxia non deve essere miscelato con nessun altro vaccino o prodotto medicinale.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo la ricostituzione con il solvente fornito, Dengvaxia deve essere conservato in frigorifero (tra 2°C e 8°C) e deve essere usato entro 6 ore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione di Dengvaxia dopo la ricostituzione, vedere il paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Polvere (5 dosi) in fiala (vetro di tipo I), con tappo (gomma butilica) e cappuccio a pressione (alluminio, polipropilene) + 2,5 ml di solvente in fiala (vetro di tipo I), con tappo (gomma butilica) e cappuccio a pressione (alluminio, polipropilene).

Confezione da 5.

I tappi delle siringhe preriempite contengono un derivato di lattice di gomma naturale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Evitare il contatto con agenti disinfettanti perché potrebbero inattivare i virus del vaccino.

Dengvaxia deve essere ricostituito prima della somministrazione.

La ricostituzione di Dengvaxia avviene trasferendo tutto il solvente (soluzione di cloruro di sodio allo 0,4%) fornito nel flaconcino da 5 dosi con cappuccio grigio scuro a pressione nel flaconcino da 5 dosi di polvere liofilizzata con cappuccio marrone a pressione, utilizzando una siringa e un ago sterili.

1. Utilizzare una siringa e un ago sterili per trasferire il solvente.
2. Trasferire l'intero contenuto del flaconcino di solvente (con cappuccio grigio scuro a pressione) nel flaconcino contenente la polvere (cappuccio marrone a pressione).
3. Ruotare delicatamente fino a quando la polvere si sarà sciolta completamente.

Ispezionare visivamente la sospensione prima della somministrazione. Dopo la ricostituzione, Dengvaxia è un liquido trasparente e incolore con la possibile presenza di particelle da bianco a traslucido (di natura endogena).

Dopo la completa dissoluzione, prelevare una dose da 0,5 ml di sospensione ricostituita con la stessa siringa. Utilizzare una siringa e un ago nuovi e sterili per il prelievo di ognuna delle 5 dosi. Le dimensioni dell'ago raccomandate sono 23G o 25G.

Prima di ogni iniezione, ruotare delicatamente ancora una volta la sospensione ricostituita.

Dopo la ricostituzione con il solvente fornito, Dengvaxia deve essere usato entro 6 ore.

Conservare i flaconcini parzialmente utilizzati a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C (ovvero in frigorifero) e proteggere dalla luce.

Qualsiasi eventuale dose di vaccino rimanente va eliminata alla fine della sessione di immunizzazione oppure nel giro di 6 ore dalla ricostituzione, a seconda di ciò che si verifica per primo.

Un flaconcino multidose utilizzato parzialmente va eliminato immediatamente se:

- non è stato rispettato il prelievo completamente sterile;
- non sono stati usati una siringa e un ago nuovi e sterili per la ricostituzione o il prelievo di ognuna delle dosi precedenti;
- c'è il sospetto che il flaconcino parzialmente utilizzato sia stato contaminato;
- ci sono prove visibili di contaminazione, come ad es. cambio dell'aspetto.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Pasteur  
4 Espace Henry Vallée  
69007 Lione  
Francia

## **8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1338/005

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 Dicembre 2018

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**



Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I)  
EPRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

• **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

In ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve condividere il contenuto e il formato del pacchetto educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del pacchetto, con l'Autorità nazionale competente per il lancio di Dengvaxia.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve accertarsi che in ciascun SM in cui Dengvaxia è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che prescriveranno Dengvaxia abbiano accesso al seguente pacchetto educativo o che questo venga loro fornito:

- Materiale educativo per il medico

**Il materiale educativo per il medico** deve contenere:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- la guida per gli operatori sanitari.

**La Guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- vi è un aumentato rischio di dengue grave e /o di ospedalizzazione in seguito alla vaccinazione in individui non precedentemente infettati dal virus della dengue;
- i professionisti del settore sanitario devono verificare prima della vaccinazione la precedente infezione da dengue, che deve essere valutata con una anamnesi di dengue confermata in laboratorio o attraverso il test sierologico;
- gli operatori sanitari devono essere allertati che il test in uso deve avere prestazioni adeguate in termini di specificità e reattività crociata in base all'epidemiologia locale della malattia.
- i professionisti del settore sanitario devono essere a conoscenza dei sintomi premonitori della dengue.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  
**Polvere (1 dose) in flaconcino + 0,5 ml di solvente in siringa pre-riempita con 2 aghi separati.**  
**Polvere (1 dose) in flaconcino + 0,5 ml di solvente in siringa pre-riempita**  
**Confezioni da 1 o 10**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dengvaxia, polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa pre-riempita  
vaccino tetravalente per la dengue (vivo, attenuato)

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 ml) contiene 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> di ciascun sierotipo del virus della febbre gialla dengue chimerico (1, 2, 3 e 4)(vivo, attenuato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:

Polvere: amminoacidi essenziali tra cui fenilalanina, amminoacidi non essenziali, arginina cloridrato, saccarosio, trealosio diidrato, sorbitolo, trometamolo, urea, acido idrocloridrico e sodio idrossido.

Solvente: cloruro di sodio (0,4%), acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere (1 dose) in flaconcino + 0,5 ml di solvente in siringa pre-riempita con 2 aghi separati  
Polvere (1 dose) in flaconcino + 0,5 ml di solvente in siringa pre-riempita  
Confezioni da 1 o 10

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso sottocutaneo dopo ricostituzione

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso e per le istruzioni di ricostituzione.

Ricostituire Dengvaxia con il solvente fornito.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare. Proteggere dalla luce.  
Usare immediatamente dopo la ricostituzione.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lione  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.



**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Dengvaxia, polvere (1 dose) in flaconcino**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Dengvaxia, polvere per iniezione  
vaccino tetravalente per la dengue (vivo, attenuato)  
SC

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 dose  
1D

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Dengvaxia – solvente in siringa pre-riempita (0.5 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per la ricostituzione di Dengvaxia  
NaCl (0,4%)

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 dose – 0,5 ml  
1D

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  
**Polvere (5 dosi) in flaconcino + 2,5 ml di solvente in flaconcino**  
**Confezione da 5.**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dengvaxia, polvere e solvente per sospensione iniettabile in contenitori multidose  
vaccino tetravalente per la dengue (vivo, attenuato)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 ml) contiene 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> di ciascun sierotipo del virus della febbre gialla dengue chimerico (1, 2, 3 e 4)(vivo, attenuato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:

Polvere: amminoacidi essenziali tra cui fenilalanina, amminoacidi non essenziali, arginina cloridrato, saccarosio, trealosio diidrato, sorbitolo, trometamolo, urea, acido idrocloridrico e sodio idrossido.

Solvente: cloruro di sodio (0,9%), acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere (5 dosi) in flaconcino + 2,5 ml di solvente in flaconcino  
Confezione da 5.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso sottocutaneo dopo ricostituzione  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso e per le istruzioni di ricostituzione.  
Ricostituire Dengvaxia con il solvente fornito.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**Conservare in frigorifero.**

Non congelare. Proteggere dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare nel giro di 6 ore se conservato tra 2°C e 8°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lione  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1338/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
Dengvaxia - Polvere (5 dosi) in flaconcino**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Dengvaxia, polvere per iniezione  
vaccino tetravalente per la dengue (vivo, attenuato)  
SC

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

5 dosi  
5D

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Dengvaxia -solvente in flaconcino (2,5 mL)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per la ricostituzione di Dengvaxia  
NaCl (0,9%)

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

5 dosi – 2,5 ml  
5D

**6. ALTRO**



## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Dengvaxia, polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa pre-riempita vaccino tetravalente per la dengue (vivo, attenuato)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei o per suo figlio. Non lo dia ad altre persone.
- Se lei o suo figlio manifestate un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Dengvaxia e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima usare Dengvaxia
3. Come usare Dengvaxia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dengvaxia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Dengvaxia e a cosa serve**

Dengvaxia è un vaccino. È impiegato per proteggere lei o suo figlio dalla "malattia di dengue" causata dai sierotipi 1, 2, 3 e 4 del virus dengue. Contiene versioni di queste 4 varianti del virus che sono state attenuate in maniera tale da non poter causare la malattia.

Dengvaxia è somministrato ad adulti, giovani e bambini (di età compresa tra 6 e 45 anni) che hanno avuto una precedente infezione dal virus dengue accertata mediante un test (vedere anche paragrafi 2 e 3).

Dengvaxia va usato conformemente alle raccomandazioni ufficiali.

#### **Come funziona il vaccino**

Dengvaxia stimola le naturali difese dell'organismo (sistema immunitario) affinché producano anticorpi che aiuteranno a proteggerlo dai virus che causano la malattia di dengue se l'organismo vi venisse esposto in futuro.

#### **Cos'è la dengue e la malattia di dengue?**

La dengue è un'infezione virale che si diffonde attraverso la puntura di una zanzara *Aedes* infetta. Attraverso le punture di zanzara, il virus può diffondersi da una persona infetta ad altre persone per circa 4–5 giorni (massimo 12 giorni) dopo la comparsa dei primi sintomi. La dengue non viene trasmessa direttamente da persona a persona.

Tra i sintomi della malattia di dengue ritroviamo febbre, mal di testa, dolore dietro agli occhi, dolore muscolare e articolare, nausea, vomito, ghiandole gonfie o eruzione cutanea. I sintomi di solito si protraggono per 2–7 giorni. Si può anche avere la dengue senza manifestare alcun sintomo (in questo caso si parla di malattia "asintomatica").

Occasionalmente, la dengue può essere abbastanza grave da costringerla a recarsi in ospedale e, in rare occasioni, può causare il decesso. La dengue grave può causare febbre alta e qualsiasi dei seguenti sintomi: grave dolore addominale (alla pancia), nausea persistente (vomito), respiro accelerato, grave sanguinamento, sanguinamento nello stomaco, sanguinamento delle gengive, affaticamento, irrequietezza, coma, crisi convulsive e insufficienza organica.

## **2. Cosa deve sapere prima usare Dengvaxia**

Per assicurarsi che Dengvaxia sia adatto a lei o a suo figlio, è importante che comunichi al medico, al farmacista o all'infermiere se uno qualunque dei punti che seguono sono validi per lei o suo figlio. Se non dovesse capire qualcosa, non esiti a chiedere spiegazioni al medico, al farmacista o all'infermiere.

### **Non utilizzi Dengvaxia se lei o suo figlio**

- siete allergici ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Dengvaxia (elencati al paragrafo 6).
- avete avuto una reazione allergica dopo la somministrazione di Dengvaxia in passato. Tra i segni di una reazione allergica vi sono eruzione cutanea pruriginosa, mancanza di respiro e gonfiore di viso e lingua.
- avete un sistema immunitario (le difese naturali del corpo) debole. Ciò può essere dovuto a un difetto genetico oppure a infezione da HIV.
- state assumendo un farmaco che influisce sul sistema immunitario (come corticosteroidi ad alto dosaggio o chemioterapia). Il medico non utilizzerà Dengvaxia fino a quando non saranno trascorse 4 settimane dall'interruzione del trattamento.
- siete in stato di gravidanza o allattamento.

### **Avvertenze e precauzioni**

Se lei o suo figlio non siete mai stati infettati dal virus dengue prima della vaccinazione, potreste correre un maggior rischio di contrarre una forma più grave della malattia di dengue che potrebbe portare al ricovero se, in seguito, veniste punti da una zanzara infettata dalla dengue.

Prima di somministrare Dengvaxia il medico, il farmacista o l'infermiere devono verificare se lei o suo figlio siate mai stati infettati dal virus dengue e le diranno se è necessario eseguire un test.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Dengvaxia se lei o suo figlio:

- avete una febbre da lieve ad alta o malattia acuta. Non riceverete Dengvaxia fino a quando lei o suo figlio non vi sarete ripresi.
- avete già avuto problemi di salute correlati alla somministrazione di un vaccino. Il medico valuterà attentamente i rischi e i benefici della vaccinazione.
- siete svenuti a seguito di un'iniezione. Il mancamento, e a volte la caduta, può verificarsi (di solito nei ragazzi) a seguito o addirittura prima di qualsiasi iniezione con un ago.
- ha qualsiasi reazione allergica al lattice. Il cappuccio della siringa preriempita contiene un derivato di lattice di gomma naturale.

### **Viaggiatori**

Il vaccino non è raccomandato se lei non ha mai vissuto in un'area in cui le infezioni da dengue si verificano regolarmente e se ha in programma soltanto occasionalmente di recarsi in un'area in cui, invece, si verificano regolarmente infezioni da dengue.

### **Informazioni importanti sulla protezione fornita**

Come qualsiasi vaccino, Dengvaxia potrebbe non riuscire a proteggere tutte le persone che sono state vaccinate. Deve continuare a proteggersi dalle punture di zanzara anche dopo la vaccinazione.

Dopo la vaccinazione, deve rivolgersi a un medico se crede che lei o suo figlio abbiate contratto un'infezione da dengue e manifestate uno qualsiasi dei seguenti sintomi: febbre alta, grave dolore addominale, vomito persistente, respiro rapido, sanguinamento delle gengive, affaticamento, irrequietezza e sangue nel vomito.

### **Precauzioni supplementari di protezione**

Deve prendere precauzioni contro le punture di zanzara. Ciò comprende: utilizzare repellenti contro gli insetti, indossare abiti protettivi e utilizzare zanzariere.

### **Bambini più piccoli**

I bambini al di sotto dei 6 anni non devono essere vaccinati.

### **Altri medicinali o vaccini e Dengvaxia**

Informi il medico o il farmacista se lei o suo figlio state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro vaccino o medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista se state assumendo uno dei seguenti:

- medicinali che influiscono sulle naturali difese dell'organismo (sistema immunitario) come corticosteroidi ad alto dosaggio o chemioterapia. In questo caso, il medico non utilizzerà Dengvaxia fino a quando non saranno trascorse 4 settimane dall'interruzione del trattamento. Questo perché Dengvaxia potrebbe non funzionare come dovrebbe.
- medicinali noti come "immunoglobuline" o prodotti ematici contenenti immunoglobuline, come sangue o plasma. In questo caso, il medico non utilizzerà Dengvaxia fino a quando non saranno trascorse 6 settimane, e preferibilmente 3 mesi, dall'interruzione del trattamento. Questo perché Dengvaxia potrebbe non funzionare come dovrebbe.

Dengvaxia può essere somministrato contemporaneamente al vaccino contro la difterite, il tetano, la pertosse o i vaccini ricombinanti per il papillomavirus umano. Le iniezioni di più di un vaccino contemporaneamente devono essere somministrate in diversi siti di iniezioni.

### **Gravidanza e allattamento**

Non prenda Dengvaxia se lei o sua figlia siete in gravidanza o state allattando con latte materno. Se lei o sua figlia:

- siete in età fertile, dovete utilizzare un metodo di contraccezione efficace per evitare una gravidanza per almeno un mese dopo ogni dose di Dengvaxia.
- pensate di essere in gravidanza o pianificate una gravidanza, chiedete consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Dengvaxia.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Dengvaxia altera lievemente la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

### **Dengvaxia contiene fenilalanina, sodio e sorbitolo.**

Dengvaxia contiene 41 microgrammi di fenilalanina in ogni dose da 0,5 ml.

La fenilalanina può essere dannosa per soggetti affetti da fenilchetonuria (PKU), una rara malattia genetica per la quale la fenilalanina si accumula nell'organismo perché non può essere rimossa adeguatamente.

Dengvaxia contiene meno di 1mmol (23 mg) di sodio per ogni dose da 0.5 ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

Dengvaxia contiene 9,38 milligrammi di sorbitolo in ogni dose da 0,5 ml.

## **3. Come usare Dengvaxia**

Una precedente infezione dal virus dengue deve essere accertata attraverso un test, o registrato nell'anamnesi medica o effettuato prima della vaccinazione.

Dengvaxia è somministrato dal medico o dall'infermiere attraverso un'iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) nel braccio. Non deve essere iniettato in un vaso sanguigno.

Lei o suo figlio riceverete 3 iniezioni da 0,5 ml: una ogni 6 mesi.

- La prima iniezione sarà somministrata alla data prescelta o pianificata.
- La seconda iniezione 6 mesi dopo la prima.
- La terza iniezione 6 mesi dopo la seconda.

Dengvaxia va usato conformemente alle raccomandazioni ufficiali.

**In fondo al foglio illustrativo sono riportate le istruzioni rivolte agli operatori medici e sanitari per la preparazione del vaccino.**

#### **Se lei o suo figlio saltate un'iniezione di Dengvaxia**

- Se lei o suo figlio saltate un'iniezione pianificata, il medico deciderà quando somministrarvela. È importante che lei o suo figlio seguiate le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere riguardo all'iniezione successiva.
- Se dimentica o non è in grado di tornare all'orario pianificato, chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, Dengvaxia può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Reazioni allergiche gravi (anafilattiche)**

Se dopo aver lasciato il luogo in cui lei o suo figlio avete ricevuto l'iniezione si manifestasse uno qualsiasi di questi sintomi, **contatti immediatamente un medico**:

- difficoltà respiratorie
- colorazione bluastra di lingua e labbra
- eruzione cutanea
- gonfiore del viso o della gola
- pressione arteriosa bassa che causa capogiri o svenimento
- improvvisa e grave sensazione di malessere o disagio con riduzione della pressione arteriosa che causa capogiri e perdita di coscienza, battito cardiaco rapido correlato a difficoltà respiratorie.

Questi segni o sintomi (reazioni anafilattiche) di solito si sviluppano poco dopo aver ricevuto l'iniezione e mentre lei o suo figlio è ancora in clinica o presso l'ambulatorio medico. Possono anche verificarsi molto raramente dopo aver ricevuto qualsiasi vaccino (possono interessare fino a 1 persona su 10.000).

##### **Altre reazioni gravi**

Per alcune persone mai infettate prima dalla dengue, è possibile che ci sia un rischio maggiore di prendere una forma più grave della malattia di dengue che richieda il ricovero se vengono punte da una zanzara infetta dalla dengue. Questo aumento del rischio inizia di solito durante il terzo anno dopo la prima iniezione.

##### **Altri effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati si sono manifestati nel corso di studi su bambini, ragazzi e adulti. La maggior parte degli effetti indesiderati si è manifestata entro 3 giorni dopo l'iniezione di Dengvaxia.

**Molto comune:** (possono interessare più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- dolori muscolari (mialgia)
- malessere generale
- debolezza (astenia)
- reazioni in sede di iniezione: dolore e arrossamento (eritema)
- febbre.

**Comune:** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- reazioni in sede di iniezione: lividi (ematoma), gonfiore e prurito.

**Non comune:** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- infezioni di naso o gola (vie respiratorie superiori)
- dolore o gonfiore del naso o della gola (rinofaringite)
- capogiri
- mal di gola (dolore orofaringeo)
- tosse
- sensazione di malessere (nausea)
- vomito
- eruzione cutanea
- dolore al collo
- brividi
- indurimento della pelle in sede di iniezione
- emorragia in sede di iniezione.

**Molto raro:** (possono interessare fino a 1 persona su 10.000)

- reazioni allergiche

#### **Effetti indesiderati aggiuntivi negli adulti:**

**Non comune:** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- ghiandole gonfie (linfadenopatia)
- bocca secca
- dolore articolare (artralgia)
- calore in sede di iniezione
- stanchezza

#### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 6 e 17 anni, inclusi):**

**Raro:** (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- naso che cola (rinorrea)
- eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Dengvaxia**

Conservi Dengvaxia fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Dengvaxia dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare il vaccino nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la miscelazione (ricostituzione) con il solvente in dotazione, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Dengvaxia

- Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 ml) contiene 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\* di ciascun sierotipo del virus della febbre gialla dengue chimerico\*\* (1, 2, 3 e 4) (vivo, attenuato).
  - \* CCID<sub>50</sub>: dose infettante il 50% delle colture cellulari (50% *Cell Culture Infectious Dose*).
  - \*\* Prodotto in cellule Vero mediante tecnologia del DNA ricombinante. Prodotto contenente organismi geneticamente modificati (OGM).
- Gli altri componenti sono: amminoacidi essenziali tra cui fenilalanina, amminoacidi non essenziali, arginina cloridrato, saccarosio, trealosio diidrato, sorbitolo (E420), trometamolo, urea, cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido idrocloridrico e sodio idrossido per aggiustamento del pH.

### Descrizione dell'aspetto di Dengvaxia e contenuto della confezione

Dengvaxia è una polvere e solvente per sospensione iniettabile. Dengvaxia è fornito sotto forma di polvere in un flaconcino a dose singola e un solvente in siringa pre-riempita (0,5 ml) a dose singola con 2 aghi separati o senza ago. La polvere e il solvente devono essere miscelati prima dell'uso.

Dengvaxia è disponibile in confezioni da 1 o 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La polvere è una polvere liofilizzata omogenea bianca con possibile retrazione alla base (possibile impaccamento ad anello).

Il solvente (soluzione di cloruro di sodio allo 0,4%) è una soluzione chiara e incolore.

Dopo la ricostituzione con il solvente fornito, Dengvaxia è un liquido trasparente e incolore con la possibile presenza di particelle da bianco a traslucido.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lione  
Francia

### Produttore:

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

Oppure

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

<b>België/Belgique /Belgien</b> Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00	<b>Lietuva</b> Swixx Biopharma UAB Tel: +370 5 236 91 40
<b>България</b> Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00
<b>Česká republika</b> Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	<b>Magyarország</b> sanofi-aventis zrt Tel: +36 1 505 0055
<b>Danmark</b> Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	<b>Malta</b> Sanofi S.r.L. Tel: +39 02 39394983
<b>Deutschland</b> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	<b>Nederland</b> Genzyme Europe B.V. Tel: +31 20 245 4000
<b>Eesti</b> Sanofi-Aventis Estonia OÜ Tel: +372 627 3488	<b>Norge</b> Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
<b>Ελλάδα</b> anofi-aventis AEBE Τηλ.+30 210 900 16 00	<b>Österreich</b> Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
<b>España</b> sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	<b>Polska</b> Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel: +48 22 280 05 00
<b>France</b> Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger :+33 1 57 63 67 97	<b>Portugal</b> Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
<b>Hrvatska</b> Swixx Biopharma d.o.o Tel: +385 1 2078 500	<b>România</b> Sanofi Romania SRL Tel: +40(21) 317 31 36
<b>Ireland</b> sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	<b>Slovenija</b> Swixx Biopharma d.o.o. Tel.: +386 1 235 51 00
<b>Ísland</b> Vistor Tel : +354 535 7000	<b>Slovenská republika</b> Swixx Biopharma s.r.o. Tel: +421 2 208 33 600
<b>Italia</b> Sanofi S.r.L Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	<b>Suomi/Finland</b> Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
<b>Κύπρος</b> C.A Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22 741741	<b>Sverige</b> Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
<b>Latvija</b> Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 616 47 50	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525



**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il [MM/AAAA].**

### **Altre fonti d'informazione**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali:

<http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

- Come per ogni altro vaccino iniettabile, un trattamento e un controllo medico adeguati devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di un evento di reazione anafilattica conseguente alla somministrazione di Dengvaxia.
- Dengvaxia non deve essere miscelato ad altri prodotti medicinali nella stessa siringa.
- Dengvaxia non deve essere somministrato per iniezione endovascolare in nessun caso.
- L'immunizzazione deve essere effettuata mediante iniezione sottocutanea (SC) preferibilmente nella parte superiore del braccio, nella regione del deltoide.
- Potrebbe manifestarsi una sincope (mancamento) dopo qualsiasi vaccinazione, o perfino prima di essa, come risposta psicogena all'iniezione con un ago. Devono essere adottate le procedure corrette per prevenire eventuali lesioni da caduta e per gestire le reazioni sincopali.

### Ricostituzione e gestione della presentazione a dose singola

Dengvaxia deve essere ricostituito prima della somministrazione.

La ricostituzione di Dengvaxia avviene trasferendo tutto il solvente (soluzione di cloruro di sodio allo 0,4%) fornita nella siringa pre-riempita con etichetta blu nel flaconcino di polvere liofilizzata con cappuccio giallo-verde a pressione.

- Attaccare un ago sterile alla siringa pre-riempita per trasferire il solvente. L'ago deve essere montato saldamente sulla siringa, ruotandolo di un quarto di giro.
- Trasferire l'intero contenuto della siringa pre-riempita nel flaconcino contenente la polvere.
- Ruotare delicatamente fino a quando la polvere non si sarà sciolta completamente.

Ispezionare visivamente la sospensione prima della somministrazione. Dopo la ricostituzione, Dengvaxia è un liquido trasparente e incolore con la possibile presenza di particelle da bianco a traslucido (di natura endogena).

Dopo la completa dissoluzione, prelevare una dose da 0,5 ml di sospensione ricostituita con la stessa siringa. Per l'iniezione, inserire un nuovo ago sterile nella siringa.

Evitare il contatto con agenti disinfettanti perché potrebbero inattivare i virus del vaccino.

Dopo la ricostituzione con il solvente in dotazione, Dengvaxia deve essere utilizzato immediatamente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Dengvaxia, polvere e solvente per sospensione iniettabile in contenitori multidose Vaccino tetravalente per la dengue (vivo, attenuato)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei o per suo figlio. Non lo dia ad altre persone.
- Se lei o suo figlio manifestate un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Dengvaxia e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima usare Dengvaxia
3. Come usare Dengvaxia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dengvaxia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Dengvaxia e a cosa serve**

Dengvaxia è un vaccino. È impiegato per proteggere lei o suo figlio dalla "malattia di dengue" causata dai sierotipi 1, 2, 3 e 4 del virus dengue. Contiene versioni di queste 4 varianti del virus che sono state attenuate in maniera tale da non poter causare la malattia.

Dengvaxia è somministrato ad adulti, giovani e bambini (di età compresa tra 6 e 45 anni) precedentemente infettati dal virus dengue confermata da test (vedere anche paragrafi 2 e 3).

Dengvaxia va usato conformemente alle raccomandazioni ufficiali.

#### **Come funziona il vaccino**

Dengvaxia stimola le naturali difese dell'organismo (sistema immunitario) affinché producano anticorpi che aiuteranno a proteggerlo dai virus che causano la malattia di dengue se l'organismo vi venisse esposto in futuro.

#### **Cos'è la dengue e la malattia di dengue?**

La dengue è un'infezione virale che si diffonde attraverso la puntura di una zanzara *Aedes* infetta. Attraverso le punture di zanzara, il virus può diffondersi da una persona infetta ad altre persone per circa 4–5 giorni (massimo 12 giorni) dopo la comparsa dei primi sintomi. La dengue non viene trasmessa direttamente da persona a persona.

Tra i sintomi della malattia di dengue ritroviamo febbre, mal di testa, dolore dietro agli occhi, dolore muscolare e articolare, nausea, vomito, ghiandole gonfie o eruzione cutanea. I sintomi di solito si protraggono per 2–7 giorni. Si può anche avere la dengue senza manifestare alcun sintomo (in questo caso si parla di malattia "asintomatica").

Occasionalmente, la dengue può essere abbastanza grave da costringerla a recarsi in ospedale e, in rare occasioni, può causare il decesso. La dengue grave può causare febbre alta e qualsiasi dei seguenti sintomi: grave dolore addominale (alla pancia), nausea persistente (vomito), respiro accelerato, grave sanguinamento, sanguinamento nello stomaco, sanguinamento delle gengive, affaticamento, irrequietezza, coma, crisi convulsive e insufficienza organica.

## **2. Cosa deve sapere prima usare Dengvaxia**

Per assicurarsi che Dengvaxia sia adatto a lei o a suo figlio, è importante che comunichi al medico, al farmacista o all'infermiere se uno qualunque dei punti che seguono sono validi per lei o suo figlio. Se non dovesse capire qualcosa, non esiti a chiedere spiegazioni al medico, al farmacista o all'infermiere.

### **Non utilizzi Dengvaxia se lei o suo figlio**

- siete notoriamente allergici ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Dengvaxia (elencati al paragrafo 6).
- avete avuto una reazione allergica dopo la somministrazione di Dengvaxia in passato. Tra i segni di una reazione allergica vi sono eruzione cutanea pruriginosa, mancanza di respiro e gonfiore di viso e lingua.
- avete un sistema immunitario (le difese naturali del corpo) debole. Ciò può essere dovuto a un difetto genetico oppure a infezione da HIV.
- state assumendo un farmaco che influisce sul sistema immunitario (come corticosteroidi ad alto dosaggio o chemioterapia). Il medico non utilizzerà Dengvaxia fino a quando non saranno trascorse 4 settimane dall'interruzione del trattamento.
- siete in stato di gravidanza o allattamento.

### **Avvertenze e precauzioni**

Se lei o suo figlio non siete mai stati infettati dal virus dengue prima della vaccinazione, potreste correre un maggior rischio di contrarre una forma più grave della malattia di dengue che potrebbe portare al ricovero se, in seguito, veniste punti da una zanzara infettata dalla dengue.

Prima di somministrare Dengvaxia il medico, il farmacista o l'infermiere devono verificare se lei o suo figlio siate mai stati infettati dal virus dengue e le diranno se è necessario eseguire un test sierologico.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Dengvaxia se lei o suo figlio:

- avete una febbre da lieve ad alta o malattia acuta. Non riceverete Dengvaxia fino a quando lei o suo figlio non vi sarete ripresi.
- avete già avuto problemi di salute correlati alla somministrazione di un vaccino. Il medico valuterà attentamente i rischi e i benefici della vaccinazione.
- siete svenuti a seguito di un'iniezione. Il mancamento, e a volte la caduta, può verificarsi (di solito nei ragazzi) a seguito o addirittura prima di qualsiasi iniezione con un ago.
- ha qualsiasi reazione allergica al lattice. Il cappuccio della siringa preriempita contiene un derivato di lattice di gomma naturale.

### **Viaggiatori**

Il vaccino non è raccomandato se lei non è mai vissuto in un'area in cui le infezioni da dengue si verificano regolarmente e se ha in programma soltanto occasionalmente di recarsi in un'area in cui, invece, si verificano regolarmente infezioni da dengue.

### **Informazioni importanti sulla protezione fornita**

Come qualsiasi vaccino, Dengvaxia potrebbe non riuscire a proteggere tutte le persone che sono state vaccinate. Deve continuare a proteggersi dalle punture di zanzara anche dopo la vaccinazione.

Dopo la vaccinazione, deve rivolgersi a un medico se crede che lei o suo figlio abbiate contratto un'infezione da dengue e manifestate uno qualsiasi dei seguenti sintomi: febbre alta, grave dolore addominale, vomito persistente, respiro rapido, sanguinamento delle gengive, affaticamento, irrequietezza e sangue nel vomito.

### **Precauzioni supplementari di protezione**

Deve prendere precauzioni contro le punture di zanzara. Ciò comprende: utilizzare repellenti contro gli insetti, indossare abiti protettivi e utilizzare zanzariere.

### **Bambini più piccoli**

I bambini al di sotto dei 6 anni non devono essere vaccinati.

### **Altri medicinali e Dengvaxia**

Informi il medico o il farmacista se lei o suo figlio state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro vaccino o medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista se state assumendo uno dei seguenti:

- medicinali che influiscono sulle naturali difese dell'organismo (sistema immunitario) come corticosteroidi ad alto dosaggio o chemioterapia. In questo caso, il medico non utilizzerà Dengvaxia fino a quando non saranno trascorse 4 settimane dall'interruzione del trattamento. Questo perché Dengvaxia potrebbe non funzionare come dovrebbe.
- medicinali noti come "immunoglobuline" o prodotti ematici contenenti immunoglobuline, come sangue o plasma. In questo caso, il medico non utilizzerà Dengvaxia fino a quando non saranno trascorse 6 settimane, e preferibilmente 3 mesi, dall'interruzione del trattamento. Questo perché Dengvaxia potrebbe non funzionare come dovrebbe.

Dengvaxia può essere somministrato contemporaneamente al vaccino contro la difterite, il tetano, la pertosse o i vaccini ricombinanti per il papillomavirus umano. Le iniezioni di più di un vaccino contemporaneamente devono essere somministrate in diversi siti di iniezioni.

### **Gravidanza e allattamento**

Non prenda Dengvaxia se lei o sua figlia siete in gravidanza o state allattando con latte materno. Se lei o sua figlia:

- siete in età fertile, dovete utilizzare un metodo di contraccezione efficace per evitare una gravidanza per almeno un mese dopo ogni dose di Dengvaxia.
- pensate di essere in gravidanza o pianificate una gravidanza, chiedete consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Dengvaxia.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Dengvaxia altera lievemente la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

### **Dengvaxia contiene fenilalanina, sodio e sorbitolo.**

Dengvaxia contiene 8 microgrammi di fenilalanina in ogni dose da 0,5 ml.

La fenilalanina può essere dannosa per soggetti affetti da fenilchetonuria (PKU), una rara malattia genetica per la quale la fenilalanina si accumula nell'organismo perché non può essere rimossa adeguatamente.

Dengvaxia contiene meno di 1mmol (23 mg) di sodio per ogni dose da 0.5 ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

Dengvaxia contiene 1,76 milligrammi di sorbitolo in ogni dose da 0,5 ml.

## **3. Come usare Dengvaxia**

Una precedente infezione dal virus dengue deve essere accertata attraverso un test, o registrato nell'anamnesi medica o effettuato prima della vaccinazione.

Dengvaxia è somministrato dal medico o dall'infermiere attraverso un'iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) nel braccio. Non deve essere iniettato in un vaso sanguigno.

Lei o suo figlio riceverete 3 iniezioni da 0,5 ml: una ogni 6 mesi.

- La prima iniezione sarà somministrata alla data prescelta o pianificata.
- La seconda iniezione 6 mesi dopo la prima.
- La terza iniezione 6 mesi dopo la seconda.

Dengvaxia va usato conformemente alle raccomandazioni ufficiali.

**In fondo al foglio illustrativo sono riportate le istruzioni rivolte agli operatori medici e sanitari per la preparazione del vaccino.**

**Se lei o suo figlio saltate un'iniezione di Dengvaxia**

- Se lei o suo figlio saltate un'iniezione pianificata, il medico deciderà quando somministrarvela. È importante che lei o suo figlio seguitate le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere riguardo all'iniezione successiva.
- Se dimentica o non è in grado di tornare all'orario pianificato, chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, Dengvaxia può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Reazioni allergiche gravi (anafilattiche)**

- Se dopo aver lasciato il luogo in cui lei o suo figlio avete ricevuto l'iniezione si manifestasse uno qualsiasi di questi sintomi, **contatti immediatamente un medico**:
- difficoltà respiratorie
- colorazione bluastra di lingua e labbra
- eruzione cutanea
- gonfiore del viso o della gola
- pressione arteriosa bassa che causa capogiri o svenimento
- improvvisa e grave sensazione di malessere o disagio con riduzione della pressione arteriosa che causa capogiri e perdita di coscienza, battito cardiaco rapido correlato a difficoltà respiratorie.

Questi segni o sintomi (reazioni anafilattiche) di solito si sviluppano poco dopo aver ricevuto l'iniezione e mentre lei o suo figlio è ancora in clinica o presso l'ambulatorio medico. Possono anche verificarsi molto raramente dopo aver ricevuto qualsiasi vaccino (possono interessare fino a 1 persona su 10.000).

**Altre reazioni gravi**

Per alcune persone mai infettate prima dalla dengue, è possibile che ci sia un rischio maggiore di prendere una forma più grave della malattia di dengue che richieda il ricovero se vengono punte da una zanzara infetta dalla dengue. Questo aumento del rischio inizia di solito durante il terzo anno dopo la prima iniezione.

**Altri effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati si sono manifestati nel corso di studi su bambini, ragazzi e adulti. La maggior parte degli effetti indesiderati si è manifestata entro 3 giorni dopo l'iniezione di Dengvaxia.

**Molto comune:** (possono interessare più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- dolori muscolari (mialgia)
- malessere generale

- debolezza (astenia)
- reazioni in sede di iniezione: dolore e arrossamento (eritema),
- febbre.

**Comune:** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- reazioni in sede di iniezione: lividi (ematoma), gonfiore e prurito.

**Non comune:** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- infezioni di naso o gola (vie respiratorie superiori)
- dolore o gonfiore del naso o della gola (rinofaringite)
- capogiri
- mal di gola (dolore orofaringeo)
- tosse, naso che cola (rinorrea)
- sensazione di malessere (nausea)
- vomito
- eruzione cutanea
- dolore al collo
- brividi
- indurimento della pelle in sede di iniezione.
- emorragia in sede di iniezione

**Molto raro:** (possono interessare fino a 1 persona su 10.000)

- reazioni allergiche

#### **Effetti indesiderati aggiuntivi negli adulti:**

**Non comune:** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- ghiandole gonfie (linfadenopatia)
- bocca secca
- dolore articolare (artralgia)
- calore al sito di iniezione
- stanchezza

#### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 6 e 17 anni, inclusi):**

**Raro:** (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- naso che cola (rinorrea)
- eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. si rivolga al medico o al farmacista.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Dengvaxia**

Conservi Dengvaxia fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Dengvaxia dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare il vaccino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo averlo miscelato (ricostituzione) con il solvente fornito, il prodotto deve essere usato nel giro di 6 ore se conservato tra 2°C e 8°C (ovvero in frigorifero) e protetto dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Dengvaxia**

- Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 ml) contiene 4,5–6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> di ogni sierotipo del virus della febbre gialla dengue chimerico\*\* (1, 2, 3 e 4) (vivo, attenuato).  
\* CCID<sub>50</sub>: dose infettante il 50% delle colture cellulari (50% *Cell Culture Infectious Dose*).  
\*\* Prodotto in cellule Vero mediante tecnologia del DNA ricombinante. Prodotto contenente organismi geneticamente modificati (OGM).
- Gli altri componenti sono: amminoacidi essenziali tra cui fenilalanina, amminoacidi non essenziali, arginina cloridrato, saccarosio, trealosio diidrato, sorbitolo (E420), trometamolo, urea, cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Dengvaxia e contenuto della confezione**

Dengvaxia è una polvere e solvente per sospensione iniettabile. Dengvaxia è fornito sotto forma di polvere in un flaconcino da 5 dosi e di solvente in un flaconcino da 5 dosi (2,5 ml). La polvere e il solvente devono essere miscelati prima dell'uso.

Dengvaxia è disponibile in confezioni da 5 (flaconcini di vaccino e di solvente forniti nella stessa scatola).

La polvere è una polvere liofilizzata omogenea bianca con possibile retrazione alla base (possibile impaccamento ad anello).

Il solvente (soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%) è una soluzione limpida e incolore.

Dopo la ricostituzione con il solvente fornito, Dengvaxia è un liquido trasparente e incolore con la possibile presenza di particelle da bianco a traslucido.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lione  
Francia

### Produttore:

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

Oppure

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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



<b>Κύπρος</b> C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 – 22741741	<b>Sverige</b> Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
<b>Latvija</b> Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il [MM/AAAA].**

#### **Altre fonti d'informazione**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

---

#### **Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

- Come per ogni altro vaccino iniettabile, un trattamento e un controllo medico adeguati devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di un evento di reazione anafilattica conseguente alla somministrazione di Dengvaxia.
- Dengvaxia non deve essere miscelato ad altri prodotti medicinali nella stessa siringa.
- Dengvaxia non deve essere somministrato per iniezione endovascolare in nessun caso.
- L'immunizzazione deve essere effettuata mediante iniezione sottocutanea (SC) preferibilmente nella parte superiore del braccio, nella regione del deltoide.
- Potrebbe manifestarsi una sincope (mancamento) dopo qualsiasi vaccinazione, o perfino prima di essa, come risposta psicogena all'iniezione con un ago. Devono essere adottate le procedure corrette per prevenire eventuali lesioni da caduta e per gestire le reazioni sincopali.

#### Ricostituzione e gestione della presentazione multidose

Dengvaxia deve essere ricostituito prima della somministrazione.

La ricostituzione di Dengvaxia avviene trasferendo tutto il solvente (soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%) fornito nel flaconcino da 5 dosi con cappuccio grigio scuro a pressione nel flaconcino da 5 dosi di polvere liofilizzata con cappuccio marrone a pressione, utilizzando una siringa e un ago sterili.

- Utilizzare una siringa e un ago sterili per trasferire il solvente.
- Trasferire l'intero contenuto del flaconcino di solvente (con cappuccio grigio scuro a pressione) nel flaconcino contenente la polvere (cappuccio marrone a pressione).
- Ruotare delicatamente fino a quando la polvere non si sarà sciolta.

Ispezionare visivamente la sospensione prima della somministrazione. Dopo la ricostituzione, Dengvaxia è un liquido trasparente e incolore con la possibile presenza di particelle da bianco a traslucido (di natura endogena).

Dopo la completa dissoluzione, prelevare una dose da 0,5 ml di sospensione ricostituita con una siringa sterile. Utilizzare una siringa e un ago nuovi e sterili per il prelievo di ognuna delle 5 dosi. Le dimensioni dell'ago raccomandate sono 23G o 25G.

Prima di ogni iniezione, ruotare delicatamente ancora una volta la sospensione.

Evitare il contatto con agenti disinfettanti perché potrebbero inattivare i virus del vaccino.

Dopo la ricostituzione con il solvente fornito, Dengvaxia deve essere usato entro 6 ore.

Conservare i flaconcini multidose parzialmente utilizzati a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C (ovvero in frigorifero) e proteggere dalla luce.

Qualsiasi eventuale dose di vaccino rimanente va eliminata alla fine della sessione di immunizzazione oppure nel giro di 6 ore dalla ricostituzione, a seconda di ciò che si verifica per primo.

Un flaconcino multidose utilizzato parzialmente va eliminato immediatamente se:

- non è stato rispettato il prelievo completamente sterile;
- non sono stati usati una siringa e un ago nuovi e sterili per la ricostituzione o il prelievo di ognuna delle dosi precedenti;
- c'è il sospetto che il flaconcino parzialmente utilizzato sia stato contaminato;
- ci sono prove visibili di contaminazione, come ad es. cambio dell'aspetto.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale.