

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dengvaxia pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă în seringă preumplută  
vaccin tetravalent pentru boala dengue (viu, atenuat)

## 2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire, o doză (0,5 ml) conține:

Virusul himeric al febrei galbene dengue serotip 1 (viu, atenuat)\* ..... 4,5 – 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/doză\*\*  
Virusul himeric al febrei galbene dengue serotip 2 (viu, atenuat)\* ..... 4,5 – 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/doză\*\*  
Virusul himeric al febrei galbene dengue serotip 3 (viu, atenuat)\* ..... 4,5 – 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/doză\*\*  
Virusul himeric al febrei galbene dengue serotip 4 (viu, atenuat)\* ..... 4,5 – 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/doză\*\*

\*Produs pe linie celulară Vero prin tehnologie ADN recombinant. Acest vaccin conține organisme modificate genetic (OMG).

\*\*CCID<sub>50</sub>: doză infectantă pentru 50% din culturile celulare (50% Cell Culture Infectious Dose).

Excipienți cu efect cunoscut: (vezi pct. 4.4)

Fenilalanină.....41 micrograme

Sorbitol                               9,38 miligrame

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3 FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

Înainte de reconstituire, vaccinul este o pulbere liofilizată, omogenă, de culoare albă, cu posibilă sedimentare la bază (eventual cu aspect de tort în formă de inel).

Solventul este o soluție clară și incoloră.

## 4 DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Dengvaxia este indicat pentru profilaxia bolii dengue determinată de serotipurile 1, 2, 3 și 4 ale virusului dengue la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 și 45 de ani, cu infecție anterioară cu virusul dengue confirmată prin test (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Utilizarea Dengvaxia trebuie efectuată în concordanță cu recomandările oficiale.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

*Copii, adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 6 și 45 de ani*

Schema de vaccinare constă în administrarea a 3 injecții a câte o doză reconstituită (0,5 ml) la intervale de 6 luni.

*Doza de rapel*

Valoarea dozei suplimentare și momentul adecvat pentru doza (dozele) de rapel nu au fost stabilite. Datele actuale disponibile sunt incluse la pct. 5.1.

*Grupe de copii cu vârsta mai mică de 6 ani*

Dengvaxia nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 6 ani (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la copii cu vârsta mai mică de 6 ani (vezi pct. 4.8 și 5.1).

### Mod de administrare

Dengvaxia trebuie administrată numai persoanelor cu o infecție anterioară cu virusul dengue. Infecția anterioară cu virusul dengue trebuie confirmată printr-un test, fie documentat în anamneza medicală, fie efectuat înainte de vaccinare (vezi pct. 4.4).

Imunizarea trebuie efectuată prin injecție subcutanată (s.c.), preferabil la nivelul zonei superioare a brațului, în regiunea mușchiului deltoid.

A nu se administra prin injecție intravasculară.

Pentru instrucțiuni legate de reconstituirea Dengvaxia înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau după administrarea anterioară a Dengvaxia sau a unui vaccin care conține aceleași componente.
- Persoane care au deficiente imunologice mediate celular, congenitale sau dobândite, inclusiv cele cărora li se administrează tratamente imunosupresoare cum sunt chimioterapia sau dozele mari de corticosteroizi administrați sistemic (de exemplu 20 mg sau 2 mg/kg de prednison timp de 2 săptămâni sau mai mult) timp de 4 săptămâni înainte de vaccinare.
- Persoane cu infecție HIV simptomatică sau cu infecție HIV asimptomatică, însoțită de dovezi ale deficitului imunologic.
- Femei gravide (vezi pct. 4.6).
- Femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

### Hipersensibilitate

Tratamentul medical adecvat și monitorizarea trebuie să fie întotdeauna disponibile în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

Capacele pentru vârfulurile seringilor preumplute conțin un derivat de latex din cauciuc natural, care poate provoca reacții alergice persoanelor sensibile la latex.

### Afecțiuni intercurrente

Administrarea Dengvaxia trebuie amânată la persoanele care suferă de boală febrilă sau acută moderată până la severă.

### Sincopă

Sincopa (leșinul) poate apărea după sau chiar înainte de orice vaccinare, ca răspuns psihogen la injectarea cu un ac. Trebuie să existe proceduri pentru a preveni traumatismele prin cădere și pentru abordarea terapeutică a reacțiilor sincopale.

### Depistarea anterioară a infecției cu virusul dengue înainte de vaccinare

Persoanele care nu au fost infectate anterior cu virusul dengue nu trebuie vaccinate, din cauză că există un risc crescut de spitalizare pentru boala dengue și de apariție a bolii dengue clinic severă, observat în timpul studiilor clinice pivot cu urmărire pe termen lung, la persoanele vaccinate care nu au fost infectate anterior (vezi pct. 4.8).

În cazul în care o infecție cu virusul dengue prezintă în antecedente nu este documentată, infecția anterioară trebuie confirmată pe baza unui test, înainte de vaccinare (vezi pct. 4.2). În scopul de a evita vaccinarea persoanelor cu rezultate fals-pozitive, trebuie utilizate doar metode de testare cu performanță adecvată din perspectiva specificității și a reactivității încrucișate, pe baza datelor epidemiologice locale, în conformitate cu recomandările ghidurilor în vigoare.

În zonele neendemice sau în zonele cu transmitere scăzută, utilizarea vaccinului trebuie să fie limitată la persoanele care au o probabilitate mare de expunere în viitor la virusul dengue.

Cu cât proporția de indivizi seropozitivi adevărați este mai mică, cu atât riscul de falși seropozitivi indiferent de testul utilizat pentru a determina statusul serologic al virusului dengue este mai mare. De aceea testarea înainte de vaccinare și vaccinarea trebuie să fie limitate la persoanele cu probabilitate mare de infecție cu virusul dengue în antecedente (de exemplu, persoanele care au locuit înainte sau au stat de mai multe ori în zone endemice). Obiectivul este de a minimiza riscul unui test fals-pozitiv.

### Populații speciale

#### *Femei aflate la vârsta fertilă*

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente timp de cel puțin o lună după fiecare doză (vezi pct. 4.6).

#### *Călători*

Nu există date clinice care să susțină vaccinarea persoanelor care locuiesc în zone neendemice cu probabilitate scăzută de infecție anterioară cu virusul dengue și a celor care călătoresc doar ocazional în zone endemice, prin urmare vaccinarea acestor persoane nu este recomandată.

### Protecție

Există posibilitatea ca obținerea unui răspuns imunoprotector cu Dengvaxia să nu se producă la toate persoanele vaccinate. După vaccinare, se recomandă continuarea aplicării măsurilor de protecție personală împotriva înțepăturilor de țânțari.

### Dengvaxia conține fenilalanină, sodiu și sorbitol

Dengvaxia conține fenilalanină 41 micrograme per fiecare doză de 0,5 ml. Fenilalanina poate fi dăunătoare la persoanele cu fenilcetonurie, o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Dengvaxia conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Dengvaxia conține sorbitol 9,38 miligrame per fiecare doză de 0,5 ml.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

În cazul pacienților cărora li se administrează tratament cu imunoglobuline sau produse din sânge care conțin imunoglobuline, cum sunt sânge sau plasmă, se recomandă o perioadă de așteptare de minimum 6 săptămâni și, de preferat, chiar de 3 luni, după încheierea tratamentului, înainte de a administra Dengvaxia, pentru a evita neutralizarea virusurilor vii atenuate conținute în vaccin.

Dengvaxia nu trebuie utilizat la pacienții cărora li se administrează tratamente imunosupresoare, cum sunt chimioterapie sau doze mari de corticosteroizi sistemici, într-un interval de 4 săptămâni anterior vaccinării (vezi pct. 4.3).

##### Utilizarea împreună cu alte vaccinuri

Dengvaxia a fost evaluat într-un studiu clinic privind administrarea concomitentă cu Tdap (vaccin cu anatoxină tetanică, anatoxină difterică redusă și pertussis acelular, adsorbit) (629 subiecți seropozitivi pentru virusul dengue la momentul inițial, cu vârsta cuprinsă între 9 și 60 de ani). Non-inferioritatea răspunsului imun umoral la toate antigenele Tdap provocate de doza de rapel Tdap administrată concomitent cu prima doză de Dengvaxia în comparație cu administrarea secvențială a fost atinsă, când a fost măsurată la 28 de zile după doza de rapel Tdap la subiecții seropozitivi la virusul dengue. La subiecții seropozitivi la virusul dengue, prima doză de Dengvaxia a indus un răspuns imun similar (în termeni de titruri medii geometrice [TMG] și rate de seropozitivitate) împotriva tuturor celor 4 serotipuri de virus dengue, atât în grupurile cu administrare concomitentă, cât și în cele cu administrare secvențială.

Dengvaxia a fost evaluat în două studii clinice cu vaccinuri HPV bivalente și tetravalente (vaccin papilomavirus uman, recombinant) (305 subiecți seropozitivi pentru virusul dengue la momentul inițial, cu vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani și 197 subiecți seropozitivi pentru virusul dengue la momentul inițial, cu vârsta cuprinsă între 9 și 13 ani). Non-inferioritatea răspunsului imun umoral la vaccinurile HPV bivalente și tetravalente / Dengvaxia la 28 de zile după ultima injecție nu a putut fi evaluată deoarece numărul subiecților evaluabili a fost limitat. Analizele de imunogenitate în grupul cu administrare concomitentă și în grupul cu administrare secvențială au fost doar descriptive.

Vaccinul bivalent HPV a arătat TMG-uri similare atât în grupurile cu administrare concomitentă, cât și în cele cu administrare secvențială, iar rapoartele TMG între grupuri (administrare concomitentă/secvențială) au fost aproape de 1 atât pentru HPV-16, cât și pentru HPV-18. Raporturile TMG între grupuri (administrare concomitentă/secvențială) au fost aproape de 1 pentru toate cele 4 serotipuri de virus dengue.

Pentru HPV tetravalent, raporturile GMT între grupuri (administrare concomitentă/secvențială) au fost aproape de 1 pentru HPV-6 și în jur de 0,80 pentru HPV-11, HPV-16 și HPV-18. Raporturile TMG între grupuri (administrare concomitentă/secvențială) au fost aproape de 1 pentru serotipurile 1 și 4 și aproape de 0,80 pentru serotipurile 2 și 3.

Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Nu au existat dovezi ale unei rate crescute de reactogenitate sau modificare a profilului de siguranță al vaccinurilor atunci când vaccinurile Tdap sau HPV au fost administrate concomitent cu Dengvaxia în oricare dintre aceste studii.

Dacă Dengvaxia trebuie administrat în același timp cu un alt vaccin injectabil, vaccinurile trebuie întotdeauna administrate în locuri de injecție diferite.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Există date limitate legate de utilizarea Dengvaxia la femeile gravide. Aceste date nu sunt suficiente pentru a putea trage o concluzie asupra absenței unor efecte potențiale ale Dengvaxia asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, nașterii și dezvoltării post-natale.

Dengvaxia este un vaccin care conține virusuri vii atenuate, prin urmare administrarea Dengvaxia este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente timp de minimum o lună după administrarea fiecărei doze.

#### Alăptarea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra alăptării.

Există o experiență limitată legată de eliminarea virusului dengue în laptele uman.

De asemenea, având în vedere că Dengvaxia este un vaccin care conține virusuri vii atenuate și că există o experiență limitată din datele existente după punerea pe piață a Dengvaxia la femeile care alăptează, vaccinul este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

#### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii specifice în ceea ce privește fertilitatea.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare asupra fertilității la femele (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Dengvaxia are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

La subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 45 de ani, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate indiferent de statusul serologic înainte de vaccinare au fost cefalee (51%), durere la locul de administrare a injecției (49%), stare generală de rău (41%), mialgie (41%), astenie (32%) și febră (14%).

Reacțiile adverse au apărut în decurs de 3 zile de la administrarea vaccinului, cu excepția febrei care a apărut în decurs de 14 zile de la momentul vaccinării. Reacțiile adverse au fost de obicei ușoare până la moderate ca severitate și de scurtă durată (de la 0 la 3 zile).

Reacțiile adverse sistemice au avut tendința de a fi mai puțin frecvente după administrarea celei de-a doua și a treia injecții cu Dengvaxia, comparativ cu administrarea primei injecții.

Reacțiile alergice, inclusiv anafilactice, au fost raportate foarte rar.

În general, la persoanele seropozitive pentru virusul dengue au fost observate aceleași reacții adverse, însă cu o frecvență mai mică.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate conform următoarelor categorii de frecvență:

Foarte frecvente:  $\geq 1/10$

Frecvente:  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$

Mai puțin frecvente:  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$

Rare:  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$

Foarte rare:  $< 1/10000$

Reacțiile adverse raportate în intervalul de 28 de zile după administrarea oricărei injecții în timpul studiilor clinice efectuate la subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 45 de ani, pe un subgrup de reactogenitate format din 1492 de adulți și 4434 de copii și adolescenți, precum și reacțiile adverse observate pe parcursul utilizării comerciale sunt prezentate în **Tabelul 1** pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani și în Tabelul 2 pentru adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani.

**Tabelul 1: Reacții adverse observate în cadrul studiilor clinice și raportate pe parcursul utilizării comerciale la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani)**

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții ale tractului respirator superior
	Rare	Rinofaringită
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacții alergice, inclusiv anafilactice*
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Rare	Amețeli
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Rinoree Tuse Durere orofaringiană
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Vărsături
	Rare	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
	Rare	Erupție cutanată tranzitorie Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie
	Rare	Cervicalgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Stare generală de rău Astenie Febră Reacții la nivelul locului de administrare a injecției (durere, eritem)
	Frecvente	Edem la nivelul locului de administrare a injecției
	Mai puțin frecvente	Reacții la nivelul locului de administrare a injecției (prurit, indurație, hemoragie, hematom)
	Rare	Frisoane

\*Reacții adverse din raportări spontane.

**Tabelul 2: Reacții adverse observate în cadrul studiilor clinice și raportate pe parcursul utilizării comerciale la adulți (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani)**

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții ale tractului respirator superior Rinofaringită
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Limfadenopatie

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Foarte rare	Reacții alergice, inclusiv anafilactice*
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeli
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Mai puțin frecvente	Durere orofaringiană Tuse
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Mai puțin frecvente	Greață Vărsături Xerostomie
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Foarte frecvente	Mialgie
	Mai puțin frecvente	Cervicalgie Artralgie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare a injecției Stare generală de rău Astenie
	Frecvente	Febră Reacții la nivelul locului de administrare a injecției (eritem, hematom, edem, prurit)
	Mai puțin frecvente	Reacții la nivelul locului de administrare a injecției (indurație, senzație de căldură) Fatigabilitate Frisoane
	Rare	Hemoragie la nivelul locului de administrare a injecției

\* Reacții adverse din raportări spontane.

#### Cazuri spitalizate de febră dengue și/sau cazuri de febră dengue severă în datele de urmărire a siguranței pe termen lung

Într-o analiză exploratorie de urmărire pe termen lung de la administrarea primei injecții, realizată în trei studii privind eficacitatea, la persoanele vaccinate, fără infecție cu virusul dengue în antecedente, a fost observat un risc crescut de spitalizare pentru boala dengue, inclusiv cazuri de boală dengue clinic severă (Febră Hemoragică Dengue predominant de grad 1 sau 2 [OMS, 1997]). Datele obținute în studiile clinice pivot arată că pe durata unei perioade de 6 ani, la subiecții care nu au avut antecedente de infecție cu virusul dengue, riscul apariției unei forme severe de boală dengue a fost crescut la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, vaccinați cu Dengvaxia, comparativ cu subiecții nevaccinați care aparțin aceleiași grupe de vârstă. Estimările din analiza efectuată pe baza datelor colectate pe parcursul unei perioade îndelungate sugerează că apariția unui risc crescut s-a produs în special în timpul celui de-al 3-lea an de la administrarea primei injecții.

Acest risc crescut nu a fost observat la persoane infectate anterior cu virusul dengue (consultați pct. 5.1).

#### Copii și adolescenți

*Date obținute la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani*

La copii și adolescenți, febra și eritemul la nivelul locului de administrare a injecției au fost observate cu o frecvență mai mare (foarte frecventă) decât la adulți (frecventă).



Urticaria (rară) a fost raportată doar la subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani (niciun caz la adulți).

*Date obținute la copii cu vârsta mai mică de 6 ani, adică în afara indicației terapeutice pentru grupa de vârstă*

Subgrupul de reactivitate la subiecții cu vârsta sub 6 ani include 2192 de subiecți, după cum urmează: 1287 de subiecți cu vârsta sub 2 ani și 905 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani.

La subiecții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, comparativ cu subiecții cu vârsta mai mare de 6 ani, edemul la nivelul locului de administrare a injecției a fost raportat mai frecvent (frecvență: foarte frecvent) și au fost raportate reacții adverse suplimentare (frecvență: mai puțin frecvent): erupție cutanată maculo-papulară și scădere a apetitului alimentar.

La subiecții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, care nu au fost infectați anterior cu virusul dengue, datele de urmărire a siguranței pe termen lung au arătat un risc crescut de boală dengue care necesită spitalizare, inclusiv boală dengue clinic severă, la subiecții vaccinați comparativ cu subiecții care nu au fost vaccinați (vezi pct. 4.4).

La subiecții cu vârsta mai mică de 2 ani, cele mai frecvent raportate reacții adverse după administrarea oricărei injecții cu Dengvaxia au fost febră, iritabilitate, pierdere a apetitului alimentar, plâns anormal și sensibilitate la nivelul locului de administrare a injecției.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj.

## **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri antivirale, codul ATC: J07BX/ încă nealocat

#### Mecanism de acțiune

Dengvaxia conține virusuri vii atenuate. După administrare, virusurile se replică local și determină apariția de anticorpi neutralizanți și răspunsuri imune mediate celular împotriva celor patru serotipuri ale virusului dengue (vezi informații detaliate mai jos, subpunctul Imunogenitate).

#### Eficacitate clinică

Eficacitatea clinică a Dengvaxia a fost evaluată în cadrul a 3 studii: un studiu de fază IIb de susținere a eficacității (CYD23) efectuat în Thailanda și 2 studii pivot ample de fază III de evaluare a eficacității, CYD14 efectuat în Asia (Indonezia, Malaezia, Filipine, Thailanda, Vietnam) și CYD15 efectuat în America Latină (Brazilia, Columbia, Honduras, Mexic, Puerto Rico).

În studiul de fază IIb, un număr total de 4002 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani au fost randomizați pentru a li se administra fie Dengvaxia, fie un martor, indiferent de infecția anterioară cu virusul dengue. Dintre acești subiecți, 3285 de subiecți au avut vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani (2184 în grupul cu vaccin și 1101 în grupul martor).

În cele două studii pivot de fază III (CYD14 și CYD15), un număr total de aproximativ 31000 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani au fost randomizați pentru a li se administra fie Dengvaxia, fie placebo, indiferent de infecția anterioară cu virusul dengue. Dintre acești subiecți, 19107 de subiecți cărora li s-a administrat Dengvaxia (5193 de subiecți în studiul CYD14 și 13914 în studiul CYD15) și 9538 de subiecți cărora li s-a administrat placebo (2598 în studiul CYD14 și 6940 în studiul CYD15), au avut vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani.

La începutul studiilor CYD14 și CYD15, seroprevalența dengue pentru populația generală din zonele în care s-a desfășurat studiul a variat între 52,8% și 81,1% în studiul CYD14 (zona Asia-Pacific) și între 55,7% și 92,7% în studiul CYD15 (America Latină).

Eficacitatea a fost evaluată pe parcursul unei etape active cu durata de 25 de luni, în care supravegherea a fost concepută pentru a maximiza depistarea tuturor cazurilor simptomatice de boală dengue confirmată virusologic (DCV), indiferent de severitate. Depistarea activă a cazurilor simptomatice de boală dengue a început în ziua administrării primei injecții și a durat până la 13 luni după administrarea celei de-a treia injecții.

Pentru criteriul final principal de evaluare, incidența cazurilor simptomatice de boală DCV care au apărut pe parcursul perioadei de 12 luni, cu debut la 28 de zile de la administrarea celei de-a treia injecții, a fost comparată cu incidența observată între grupul cu vaccin și grupul martor.

În subgrupul de imunogenitate format din 2000 de subiecți din studiile CYD14 și CYD15 și din 300 de subiecți din studiul CYD23 au fost efectuate analize exploratorii de evaluare a eficacității vaccinului în funcție de statusul serologic pentru virusul dengue, cuantificat cu ajutorul testului de neutralizare cu reducerea plajelor (PRNT50) efectuat la momentul inițial (înainte de administrarea primei injecții). Din cei 2580 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani din acest subgrup care au fost seropozitivi pentru virusul dengue la momentul inițial (aproximativ 80%), la 1729 de subiecți s-a administrat vaccinul (656 de subiecți în studiul CYD14 și 1073 în studiul CYD15) și la 851 de subiecți s-a administrat placebo (339 în studiul CYD14 și 512 în studiul CYD15) (vezi și subpunctul Imunogenitate).

*Date de eficacitate clinică pentru subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani în zone endemice, cu orice status serologic la momentul inițial*

În **Tabelul 3** sunt prezentate rezultatele privind eficacitatea vaccinului (EV) conform criteriului final principal de evaluare (cazuri de boală DCV simptomatice apărute pe parcursul perioadei de 25 de luni după administrarea primei doze) la subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani (orice status serologic la momentul inițial) pentru studiile CYD14, CYD15 și CYD23.

**Tabelul 3: EV împotriva cazurilor de boală DCV simptomatică, determinată de oricare dintre cele 4 serotipuri pe parcursul perioadei de 25 de luni după administrarea primei doze, la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, cu orice status serologic la momentul inițial.**

	CYD14		CYD15		CYD23		Date agregate din studiile CYD14+CYD15		Date agregate* din studiile CYD14+CYD15+CYD23	
	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor
<b>Cazuri / persoană-ani</b>	166/10352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
<b>EV % (Î 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: numărul de subiecți din studiu

Cazuri: numărul de subiecți cu minimum un episod simptomatic de boală dengue confirmată virusologic, în perioada considerată.

Persoană-ani: suma intervalelor de timp (exprimată în ani) în care subiecții prezintă risc, pe parcursul perioadei de studiu.

Î: interval de încredere.

\*Rezultatele agregate din studiile CYD14, 15 și 23 trebuie interpretate cu precauție din cauza diferențelor dintre testele de confirmare a bolii dengue și a diferențelor dintre definițiile bolii febrile acute utilizate în studiile CYD14/15 și CYD23.

Pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, eficacitatea Dengvaxia împotriva cazurilor de boală dengue confirmată virusologic (DCV), determinată de oricare dintre cele 4 serotipuri, a fost demonstrată în toate cele trei studii, CYD14, CYD15 și CYD23 (vezi **Tabelul 3**).

Date privind eficacitatea clinică la subiecți din zone endemice, cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 16 ani, seropozitivi pentru virusul dengue la momentul inițial

*EV împotriva cazurilor simptomatice de DCV la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani*

În **Tabelul 4**, sunt prezentate rezultatele privind eficacitatea vaccinului (EV) din perspectiva analizei exploratorii a cazurilor de boală DCV simptomatică apărute pe parcursul perioadei de 25 de luni după administrarea primei doze, la subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 16 ani, seropozitivi la momentul inițial, pentru subgrupul imunologic din studiile CYD14, CYD15 și CYD23.

**Tabelul 4: EV împotriva cazurilor de boală DCV simptomatică pe parcursul perioadei de 25 de luni după administrarea primei doze, la subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 16 ani, seropozitivi pentru virusul dengue, cu oricare dintre cele 4 serotipuri**

	CYD14		CYD15		CYD23		Date agregate din studiile CYD14+CYD15		Date agregate* din studiile CYD14+CYD15+CYD23	
	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor
<b>Cazuri/persoană-ani</b>	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
<b>EV % (Î 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: număr de subiecți din studiu

Cazuri: număr de subiecți cu minimum un episod simptomatic de boală dengue confirmată virusologic, în perioada considerată.

Persoană-ani: suma intervalelor de timp (exprimată în ani) în care subiecții prezintă risc, pe parcursul perioadei de studiu.

Î: interval de încredere.

NC: Nu a fost calculat (absența cazurilor din grupul cu vaccin și grupul martor nu permite calcularea EV și nici a Î).

\*Rezultatele agregate din studiile CYD14, 15 și 23 trebuie să fie interpretate cu precauție, ca urmare a diferențelor dintre testele de confirmare serologică pentru boala dengue și a diferențelor dintre definițiile bolii febrile acute utilizate în studiile CYD14/15 și CYD23.

Cele patru serotipuri au contribuit la eficacitatea generală a vaccinului (EV). Datele sunt limitate deoarece statusul imunologic inițial a fost colectat la început la un subset limitat de subiecți. EV împotriva DCV simptomatică datorată serotipului 1 [76,8 (46,1; 90,0)] și serotipului 2 [55,5 (15,5; 82,8)] tinde să fie mai scăzută comparativ cu serotipurile 3 [89,6 (63,7; 97,0)] și serotipul 4 [96,5 (73,4; 99,5)] în perioada de 25 de luni după prima doză, pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani care sunt seropozitivi la momentul inițial (subgrupul de imunogenitate al studiilor CYD14, CYD15 și CYD23).

Eficacitatea tinde să fie ușor mai scăzută la vârsta de 6-8 ani, comparativ cu copiii cu vârsta de 9-16 ani.

*EV împotriva cazurilor spitalizate și severe de DCV la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani*

La subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, seropozitivi pentru virusul dengue la momentul inițial (subgrupul de imunogenitate), în timpul perioadei de 25 de luni după administrarea primei injecții, au fost raportate două cazuri de boală DCV clinic severă în studiul CYD14 și un caz de boală în studiul CYD15, în cadrul grupului martor comparativ cu niciun caz în grupul cu vaccin. În studiul CYD14 au fost raportate opt cazuri de boală DCV spitalizată în cadrul grupului martor comparativ cu un caz în grupul cu vaccin, iar în studiul CYD15 două cazuri de boală DCV spitalizată în grupul martor, comparativ cu niciun caz în grupul cu vaccin. Aceste date sunt neconcludente, ca urmare a numărului mic de cazuri din subgrupul de imunogenitate.

Eficacitatea a fost evaluată în zone cu endemism moderat-înalt. Amploarea protecției nu poate fi extrapolată la alte situații epidemiologice.

#### Date de eficacitate clinică pentru subiecți cu vârsta cuprinsă între 17 și 45 ani în zone endemice

Nu s-au efectuat studii clinice de evaluare a eficacității la subiecți cu vârsta cuprinsă între 17 și 45 de ani din zone endemice. Eficacitatea clinică a vaccinului se bazează pe corelarea datelor de imunogenitate (vezi mai jos, la pct. Date privind imunogenitatea pentru subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani din zone endemice).

#### Protecție de lungă durată

Datele limitate sugerează o tendință de scădere a eficacității în timp. În ultimii 2 ani de urmărire (anul 5 și 6) după doza inițială, eficacitatea vaccinului împotriva DCV simptomatică (subset de imunogenitate, agregat CYD14+CYD15) a fost de 14,6% (ÎI 95%: -74,7; 58,3) la subiecții cu vârsta de la 6 până la 16 ani, cu infecție anterioară cu virusul dengue. Persistența eficacității poate varia în funcție de situațiile epidemiologice.

#### Imunogenitate

Nu a fost stabilită o corelație a protecției cu imunitatea. Pe parcursul etapei de dezvoltare clinică, au fost colectate date privind imunogenitatea de la un număr total de 7262 de subiecți, cu vârsta cuprinsă între 9 luni și 60 de ani, cărora li s-a administrat minimum o injecție cu vaccin.

Dintre acești subiecți, la un număr total de 3498 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 45 de ani, din zone endemice și imuni la virusul dengue, s-a administrat minimum o injecție cu Dengvaxia. Cei mai mulți dintre subiecți au avut vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani (n= 2836).

Pe parcursul etapei de dezvoltare clinică, titrurile de anticorpi neutralizanți pentru fiecare serotip au fost cuantificate cu ajutorul testului de neutralizare cu reducerea plajelor (TNRP) și prezentate sub formă de medie geometrică a titrului de anticorpi (MGT).

În următoarele tabele, statusul serologic pentru virusul dengue la momentul inițial (înainte de administrarea primei injecții) a fost definit ca:

- Dengue seropozitiv dacă titrul TNRP50  $\geq 10$  [1/dil] (limita inferioară a cuantificării, LIAC) împotriva a minimum unui serotip.
- Dengue seronegativ dacă titrul TNRP50 < limita inferioară a cuantificării împotriva oricăruia dintre cele 4 serotipuri.

#### Date privind imunogenitatea pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 8 ani în zone endemice

MGT-urile la momentul inițial și la 28 de zile după doza 3 la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 8 ani în studiul CYD14 sunt prezentate în Tabelul 5.

**Tabelul 5: Imunogenitate pentru subiecți seropozitivi pentru virusul dengue cu vârsta cuprinsă între 6 și 8 ani în studiul CYD14 din zone endemice**

Studiu	N	Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
		MGT înainte de prima doză (ÎI 95%)	MGT după a 3-a doză (ÎI 95%)	MGT înainte de prima doză (ÎI 95%)	MGT după a 3-a doză (ÎI 95%)	MGT înainte de prima doză (ÎI 95%)	MGT după a 3-a doză (ÎI 95%)	MGT înainte de prima doză (ÎI 95%)	MGT după a 3-a doză (ÎI 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: numărul de subiecți cu titru de anticorpi disponibil, corespunzător pentru criteriul final de evaluare relevant

Subiecții seropozitivi pentru virusul dengue sunt subiecți cu titruri peste sau egale cu limita inferioară a cuantificării (LIAC) ale anticorpilor față de cel puțin un serotip dengue la momentul inițial

ÎI: Interval de încredere

CYD14: Indonezia, Malaezia, Filipine, Thailanda, Vietnam.

*Date privind imunogenitatea pentru subiecți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, din zone endemice*

În Tabelul 6, sunt prezentate valorile MGT-urilor la momentul inițial și la 28 de zile după administrarea celei de-a 3-a doze la subiecți cu vârsta cuprinsă între 9 și 16 ani, în studiile CYD14 și CYD15.

**Tabelul 6: Imunogenitate pentru subiecți seropozitivi pentru virusul dengue, cu vârsta cuprinsă între 9 și 16 ani, din zone endemice, în studiile CYD14 și CYD15**

Studiu	N	Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
		MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)	MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)	MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)	MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)
CYD14	485	167 (138; 202)	437(373; 511)	319 (274; 373)	793(704; 892)	160 (135; 190)	443(387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272(245; 302)
CYD15	1048	278 (247; 313)	703(634; 781)	306 (277; 338)	860(796; 930)	261 (235; 289)	762(699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306(286; 328)

N: număr de subiecți cu titrul de anticorpi disponibil, corespunzător pentru criteriul final de evaluare relevant

Subiecții seropozitivi pentru virusul dengue sunt subiecții cu titruri mai mari sau egale cu limita inferioară a cuantificării (LIAC) ale anticorpilor împotriva a minimum unui serotip al virusului dengue la momentul inițial

ÎI: Interval de încredere

CYD14: Indonezia, Malaezia, Filipine, Thailanda, Vietnam.

CYD15: Brazilia, Columbia, Honduras, Mexic, Puerto Rico.

*Date privind imunogenitatea pentru subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani din zone endemice*

Imunogenitatea formulării finale a vaccinului dengue CYD la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani, în zone endemice, a fost evaluată în cadrul a 3 studii, toate desfășurate în zona Asia-Pacific (CYD22 în Vietnam, CYD28 în Singapore și CYD47 în India).

Valorile MGT-urilor inițiale și la 28 de zile după administrarea celei de-a 3-a doze la subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani sunt prezentate în Tabelul 7.

**Tabelul 7: Imunogenitatea pentru subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani, seropozitivi pentru virusul dengue, din zone endemice**

Studiu	N	Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
		MGT înainte de-a prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)	MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)	MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)	MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1626)	437 (240; 797)	937 (586; 1499)	192 (117; 313)	482 (357; 651)	86,5 (41,2; 182)	387 (253; 591)
CYD28	66	59,8 (36,8;97,4)	235 (135; 409)	67,1 (40,9; 110)	236 (144; 387)	48,4 (32,9;71,0)	239 (166; 342)	22,1 (14,7;33,4)	211 (155; 287)
CYD47	109	324 (236; 445)	688 (524; 901)	363 (269; 490)	644 (509; 814)	394 (299; 519)	961 (763; 1211)	80,7 (613; 106)	413(331; 516)

N: numărul de subiecți cu date disponibile pentru titrul de anticorpi corespunzător criteriului final de evaluare relevant  
Subiecții seropozitivi pentru virusul dengue prezintă titruri mai mari sau egale cu limita inferioară a cuantificării (LIAC) ale anticorpilor împotriva a minimum unui serotip al virusului dengue la momentul inițial

ÎI: Interval de încredere

CYD28: țări cu endemicitate scăzută

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

Corelarea eficacității se bazează pe datele disponibile menționate mai sus și pe rezultatele globale. Datele de imunogenitate disponibile din studiile efectuate la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani din zone endemice arată că, după administrarea celei de-a 3-a doze, valorile MGT împotriva fiecărui serotip sunt în general mai mari la adulți decât la copii și adolescenți în studiile CYD14 și CYD15. Prin urmare, este așteptată o protecție la adulții din zone endemice, cu toate că nu se cunoaște magnitudinea actuală a eficacității în raport cu cea observată la copii și adolescenți.

#### Persistența de lungă durată a anticorpilor

MGT-urile au persistat după a 3-a doză până la 5 ani la subiecții cu vârsta de 6 ani și peste, în studiile CYD14 și CYD15. În anul 5 după cea de-a treia injecție, MGT-urile erau încă mai mari decât MGT urile înainte de vaccinare, în ciuda scăderii MGT-urilor împotriva tuturor celor 4 serotipuri comparativ cu MGT-urile după a treia doză. Valorile MGT depind de vârstă și de statusul serologic pentru virusul dengue la momentul inițial.

Efectul unei doze de rapel a fost evaluat la subiecții cu vârsta cuprinsă între 9 și 50 de ani care locuiesc în zone endemice după o schemă de 3 doze (studii CYD63, CYD64, CYD65). Nu s-a observat nicio creștere tranzitorie sau modestă a titrurilor de neutralizare Ab după rapel. Efectul rapelului a fost variabil în funcție de serotipuri și studii. De ce există o lipsă sau efect limitat al rapelului cu Dengvaxia rămâne neînțeles în ceea ce privește mecanismele și implicațiile clinice.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice pentru Dengvaxia.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, care au inclus evaluarea toleranței locale și un program de evaluare a toxicității asupra dezvoltării și a funcției de reproducere. Într-un studiu privind distribuția și dispersarea, nu a existat dispersare a ARN Dengvaxia, deci nu există un risc de diseminare în mediu sau de transmitere de la persoanele vaccinate. Un studiu de neurovirulență arată că vaccinul dengue CYD nu este neurotoxic.

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere:

Aminoacizi esențiali, inclusiv fenilalanină  
Aminoacizi neesențiali  
Clorhidrat de arginină  
Zaharoză  
Trehaloză dihidrat  
Sorbitol (E420)  
Trometamol  
Uree  
Acid clorhidric și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului

#### Solvent:

Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Dengvaxia nu trebuie amestecat cu alt(e) vaccin(uri) injectabil(e) sau cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

După reconstituirea cu solventul furnizat, Dengvaxia trebuie utilizat imediat.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiții de păstrare după reconstituirea Dengvaxia, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

- Pulbere (1 doză) în flacon (sticlă de tip I), cu un dop (halobutil) și o capsă detașabilă (aluminiu, polipropilenă) + 0,5 ml solvent în seringă preumplută (sticlă de tip I), prevăzută cu piston (halobutil) și capac protector (elastomer) cu 2 ace separate.

Mărimi de ambalaj de 1 sau 10.

- Pulbere (1 doză) în flacon (sticlă de tip I), cu un dop (halobutil) și o capsă detașabilă (aluminiu, polipropilenă) + 0,5 ml solvent în seringă preumplută (sticlă de tip I), prevăzută cu piston (halobutil) și capac protector (elastomer).

Mărimi de ambalaj de 1 sau 10.

Capacele pentru vârfuli seringilor preumplute conțin un derivat de latex din cauciuc natural.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.



## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Trebuie evitat contactul cu dezinfectanți, deoarece acest lucru poate determina inactivarea virusurilor din vaccin.

Dengvaxia trebuie reconstituit înainte de administrare.

Dengvaxia este reconstituit prin transferul întregii cantități de solvent (soluție de clorură de sodiu 0,4%) furnizat în seringă preumplută cu etichetă albastră în flaconul cu pulbere liofilizată prevăzut cu o capsă detașabilă, de culoare verde gălbui.

1. Se atașează acul steril la seringă preumplută pentru transferul solventului. Acul trebuie atașat ferm la seringă, rotindu-l cu un sfert de rotație.
2. Se transferă întregul conținut al seringii preumplute în flaconul care conține pulberea.
3. Se răsuște ușor până ce pulberea este complet dizolvată.

Suspensia trebuie inspectată vizual înainte de administrare. După reconstituire, Dengvaxia este o soluție limpede, incoloră, care poate conține particule de culoare albă până la translucidă (de natură endogenă).

După dizolvarea completă, o doză de 0,5 ml din suspensia reconstituită este extrasă în aceeași seringă. Pentru injectare, seringă trebuie să fie prevăzută cu un ac steril nou.

După reconstituirea cu solventul furnizat, Dengvaxia trebuie utilizat imediat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Franța

## **8 NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 12 decembrie 2018

## **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dengvaxia pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă în flacoane multidoză  
vaccin tetravalent pentru boala dengue (viu, atenuat)

## 2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire, o doză (0,5 ml) conține:

Virusul himeric al febrei galbene dengue serotip 1 (viu, atenuat)\* ..... 4,5 – 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/doză\*\*  
Virusul himeric al febrei galbene dengue serotip 2 (viu, atenuat)\* ..... 4,5 – 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/doză\*\*  
Virusul himeric al febrei galbene dengue serotip 3 (viu, atenuat)\* ..... 4,5 – 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/doză\*\*  
Virusul himeric al febrei galbene dengue serotip 4 (viu, atenuat)\* ..... 4,5 – 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/doză\*\*

\*Produs pe linie celulară Vero prin tehnologie ADN recombinant. Acest vaccin conține organisme modificate genetic (OMG).

\*\*CCID<sub>50</sub>: doză infectantă pentru 50% din culturile celulare (50% Cell Culture Infectious Dose).

Excipienți cu efect cunoscut: (vezi pct. 4.4)

Fenilalanină.....8 micrograme

Sorbitol 1,76 miligrame

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3 FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă

Înainte de reconstituire, vaccinul este o pulbere liofilizată, omogenă, de culoare albă, cu posibilă sedimentare la bază (eventual cu aspect de tort în formă de inel).

Solventul este o soluție limpede, incoloră.

## 4 DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Dengvaxia este indicat pentru profilaxia bolii dengue determinată de serotipurile 1, 2, 3 și 4 ale virusului dengue la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 și 45 de ani, cu infecție anterioară cu virusul dengue confirmată prin test (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Utilizarea Dengvaxia trebuie efectuată în concordanță cu recomandările oficiale.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

*Copii, adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 6 și 45 de ani*

Schema de vaccinare constă în administrarea a 3 injecții a câte o doză reconstituită (0,5 ml) la intervale de 6 luni.

*Doza de rapel*

Valoarea dozei suplimentare și momentul adecvat pentru doza (dozele) de rapel nu au fost stabilite. Datele actuale disponibile sunt incluse la pct. 5.1.

*Grupe de copii cu vârsta mai mică de 6 ani*

Dengvaxia nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 6 ani (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la copii cu vârsta mai mică de 6 ani (vezi pct. 4.8 și 5.1).

### Mod de administrare

Dengvaxia trebuie administrată numai persoanelor cu o infecție anterioară cu virusul dengue. Infecția anterioară cu virusul dengue trebuie confirmată printr-un test, fie documentat în anamneza medicală, fie efectuat înainte de vaccinare (vezi pct. 4.4).

Imunizarea trebuie efectuată prin injecție subcutanată (s.c.), preferabil la nivelul zonei superioare a brațului, în regiunea mușchiului deltoid.

A nu se administra prin injecție intravasculară.

Pentru instrucțiuni legate de reconstituirea Dengvaxia înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau după administrarea anterioară a Dengvaxia sau a unui vaccin care conține aceleași componente.
- Persoane care au deficiente imunologice mediate celular, congenitale sau dobândite, inclusiv cele cărora li se administrează tratamente imunosupresoare cum sunt chimioterapia sau dozele mari de corticosteroizi administrați sistemic (de exemplu 20 mg sau 2 mg/kg de prednison timp de 2 săptămâni sau mai mult) timp de 4 săptămâni înainte de vaccinare.
- Persoane cu infecție HIV simptomatică sau cu infecție HIV asimptomatică, însoțită de dovezi ale deficitului imunologic.
- Femei gravide (vezi pct. 4.6).
- Femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

### Hipersensibilitate

Tratamentul medical adecvat și monitorizarea trebuie să fie întotdeauna disponibile în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

### Afecțiuni intercurrente

Administrarea Dengvaxia trebuie amânată la persoanele care suferă de boală febrilă sau acută moderată până la severă.

### Sincopă

Sincopa (leșinul) poate apărea după sau chiar înainte de orice vaccinare, ca răspuns psihogen la injectarea cu un ac. Trebuie să existe proceduri pentru a preveni traumatismele prin cădere și pentru abordarea terapeutică a reacțiilor sincopale.

### Depistarea anterioară a infecției cu virusul dengue înainte de vaccinare

Persoanele care nu au fost infectate anterior cu virusul dengue nu trebuie vaccinate, din cauză că există un risc crescut de spitalizare pentru boala dengue și de apariție a bolii dengue clinic severă, observat în timpul studiilor clinice pivot cu urmăriri pe termen lung, la persoanele vaccinate care nu au fost infectate anterior (vezi pct. 4.8).

În cazul în care o infecție cu virusul dengue prezintă în antecedente nu este documentată, infecția anterioară trebuie confirmată pe baza unui test, înainte de vaccinare (vezi pct. 4.2). În scopul de a evita vaccinarea persoanelor cu rezultate fals-pozitive, trebuie utilizate doar metode de testare cu performanță adecvată din perspectiva specificității și a reactivității încrucișate, pe baza datelor epidemiologice locale, în conformitate cu recomandările ghidurilor în vigoare.

În zonele neendemice sau în zonele cu transmitere scăzută, utilizarea vaccinului trebuie să fie limitată la persoanele care au o probabilitate mare de expunere în viitor la virusul dengue.

Cu cât proporția de indivizi seropozitivi adevărați este mai mică, cu atât riscul de falși seropozitivi indiferent de testul utilizat pentru a determina statusul serologic al virusului dengue este mai mare. De aceea testarea înainte de vaccinare și vaccinarea trebuie să fie limitate la persoanele cu probabilitate mare de infecție cu virusul dengue în antecedente (de exemplu, persoanele care au locuit înainte sau au stat de mai multe ori în zone endemice). Obiectivul este de a minimiza riscul unui test fals-positiv.

### Populații speciale

#### *Femei aflate la fertilă*

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente timp de cel puțin o lună după fiecare doză (vezi pct. 4.6).

#### *Călători*

Nu există date clinice care să susțină vaccinarea persoanelor care locuiesc în zone neendemice cu probabilitate scăzută de infecție anterioară cu virusul dengue și a celor care călătoresc doar ocazional în zone endemice, prin urmare vaccinarea acestor persoane nu este recomandată.

### Protecție

Există posibilitatea ca obținerea unui răspuns imunoprotector cu Dengvaxia să nu se producă la toate persoanele vaccinate. După vaccinare, se recomandă continuarea aplicării măsurilor de protecție personală împotriva înțepăturilor de țânțari.

### Dengvaxia conține fenilalanină, sodiu și sorbitol

Dengvaxia conține fenilalanină 8 micrograme per fiecare doză de 0,5 ml. Fenilalanina poate fi dăunătoare la persoanele cu fenilcetonurie, o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Dengvaxia conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Dengvaxia conține sorbitol 1,76 miligrame per fiecare doză de 0,5 ml.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În cazul pacienților cărora li se administrează tratament cu imunoglobuline sau produse din sânge care conțin imunoglobuline, cum sunt sânge sau plasmă, se recomandă o perioadă de așteptare de minimum 6 săptămâni și, de preferat, chiar de 3 luni, după încheierea tratamentului, înainte de a administra Dengvaxia, pentru a evita neutralizarea virusurilor vii atenuate conținute în vaccin.

Dengvaxia nu trebuie utilizat la pacienții cărora li se administrează tratamente imunosupresoare, cum sunt chimioterapie sau doze mari de corticosteroizi sistemici, într-un interval de 4 săptămâni anterior vaccinării (vezi pct. 4.3).

### Utilizarea împreună cu alte vaccinuri

Dengvaxia a fost evaluat într-un studiu clinic privind administrarea concomitentă cu Tdap (vaccin cu anatoxină tetanică, anatoxină difterică redusă și pertussis acelular, adsorbit) (629 subiecți seropozitivi pentru virusul dengue la momentul inițial, cu vârsta cuprinsă între 9 și 60 de ani). Non-inferioritatea răspunsului imun umoral la toate antigenele Tdap provocate de doza de rapel Tdap administrată concomitent cu prima doză de Dengvaxia în comparație cu administrarea secvențială a fost atinsă, când a fost măsurată la 28 de zile după doza de rapel Tdap la subiecții seropozitivi la virusul dengue. La subiecții seropozitivi la virusul dengue, prima doză de Dengvaxia a indus un răspuns imun similar (în termeni de titruri medii geometrice [TMG] și rate de seropozitivitate) împotriva tuturor celor 4 serotipuri de virus dengue, atât în grupurile cu administrare concomitentă, cât și în cele cu administrare secvențială.

Dengvaxia a fost evaluat în două studii clinice cu vaccinuri HPV bivalente și tetravalente (vaccin papilomavirus uman, recombinant) (305 subiecți seropozitivi pentru virusul dengue la momentul inițial, cu vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani și 197 subiecți seropozitivi pentru virusul dengue la momentul inițial, cu vârsta cuprinsă între 9 și 13 ani). Non-inferioritatea răspunsului imun umoral la vaccinurile HPV bivalente și tetravalente / Dengvaxia la 28 de zile după ultima injecție nu a putut fi evaluată deoarece numărul subiecților evaluabili a fost limitat. Analizele de imunogenitate în grupul cu administrare concomitentă și în grupul cu administrare secvențială au fost doar descriptive.

Vaccinul bivalent HPV a arătat TMG-uri similare atât în grupurile cu administrare concomitentă, cât și în cele cu administrare secvențială, iar rapoartele TMG între grupuri (administrare concomitentă/secvențială) au fost aproape de 1 atât pentru HPV-16, cât și pentru HPV-18. Raporturile TMG între grupuri (administrare concomitentă/secvențială) au fost aproape de 1 pentru toate cele 4 serotipuri de virus dengue.

Pentru HPV tetravalent, raporturile GMT între grupuri (administrare concomitentă/secvențială) au fost aproape de 1 pentru HPV-6 și în jur de 0,80 pentru HPV-11, HPV-16 și HPV-18. Raporturile TMG între grupuri (administrare concomitentă/secvențială) au fost aproape de 1 pentru serotipurile 1 și 4 și aproape de 0,80 pentru serotipurile 2 și 3.

Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Nu au existat dovezi ale unei rate crescute de reactogenitate sau modificare a profilului de siguranță al vaccinurilor atunci când vaccinurile Tdap sau HPV au fost administrate concomitent cu Dengvaxia în oricare dintre aceste studii.

Dacă Dengvaxia trebuie administrat în același timp cu un alt vaccin injectabil, vaccinurile trebuie întotdeauna administrate în locuri de injecție diferite.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Există date limitate legate de utilizarea Dengvaxia la femeile gravide. Aceste date nu sunt suficiente

pentru a putea trage o concluzie asupra absenței unor efecte potențiale ale Dengvaxia asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, nașterii și dezvoltării post-natale.

Dengvaxia este un vaccin care conține virusuri vii atenuate, prin urmare administrarea Dengvaxia este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente timp de minimum o lună după administrarea fiecărei doze.

#### Alăptarea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra alăptării.

Există o experiență limitată legată de eliminarea virusului dengue în laptele uman.

De asemenea, având în vedere că Dengvaxia este un vaccin care conține virusuri vii atenuate și că există o experiență limitată din datele existente după punerea pe piață a Dengvaxia la femeile care alăptează, vaccinul este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

#### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii specifice în ceea ce privește fertilitatea.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare asupra fertilității la femele (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Dengvaxia are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

La subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 45 de ani, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate indiferent de statusul serologic înainte de vaccinare au fost cefalee (51%), durere la locul de administrare a injecției (49%), stare generală de rău (41%), mialgie (41%), astenie (32%) și febră (14%).

Reacțiile adverse au apărut în decurs de 3 zile de la administrarea vaccinului, cu excepția febrei care a apărut în decurs de 14 zile de la momentul vaccinării. Reacțiile adverse au fost de obicei ușoare până la moderate ca severitate și de scurtă durată (de la 0 la 3 zile).

Reacțiile adverse sistemice au avut tendința de a fi mai puțin frecvente după administrarea celei de-a doua și a treia injecții cu Dengvaxia, comparativ cu administrarea primei injecții.

Reacțiile alergice, inclusiv anafilactice, au fost raportate foarte rar.

În general, la persoanele seropozitive pentru virusul dengue au fost observate aceleași reacții adverse, însă cu o frecvență mai mică.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate conform următoarelor categorii de frecvență:

Foarte frecvente:  $\geq 1/10$

Frecvente:  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$

Mai puțin frecvente:  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$

Rare:  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$

Foarte rare:  $< 1/10000$

Reacțiile adverse raportate în intervalul de 28 de zile după administrarea oricărei injecții în timpul studiilor clinice efectuate la subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 45 de ani, pe un subgrup de reactogenitate format din 1492 de adulți și 4434 de copii și adolescenți, precum și reacțiile adverse observate pe parcursul utilizării comerciale sunt prezentate în **Tabelul 1** pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani și în Tabelul 2 pentru adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani.

**Tabelul 1: Reacții adverse observate în cadrul studiilor clinice și raportate pe parcursul utilizării comerciale la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani)**

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții ale tractului respirator superior
	Rare	Rinofaringită
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacții alergice, inclusiv anafilactice*
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Rare	Amețeli
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Rinoree Tuse Durere orofaringiană
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Vărsături
	Rare	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
	Rare	Erupție cutanată tranzitorie Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie
	Rare	Cervicalgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Stare generală de rău Astenie Febră Reacții la nivelul locului de administrare a injecției (durere, eritem)
	Frecvente	Edem la nivelul locului de administrare a injecției
	Mai puțin frecvente	Reacții la nivelul locului de administrare a injecției (prurit, indurație, hemoragie, hematom)
	Rare	Frisoane

\*Reacții adverse din raportări spontane.

**Tabelul 2: Reacții adverse observate în cadrul studiilor clinice și raportate pe parcursul utilizării comerciale la adulți (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani)**

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții ale tractului respirator superior Rinofaringită
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Limfadenopatie

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Foarte rare	Reacții alergice, inclusiv anafilactice*
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeli
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Mai puțin frecvente	Durere orofaringiană Tuse
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Mai puțin frecvente	Greață Vărsături Xerostomie
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Foarte frecvente	Mialgie
	Mai puțin frecvente	Cervicalgie Artralgie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare a injecției Stare generală de rău Astenie
	Frecvente	Febră Reacții la nivelul locului de administrare a injecției (eritem, hematom, edem, prurit)
	Mai puțin frecvente	Reacții la nivelul locului de administrare a injecției (indurație, senzație de căldură) Fatigabilitate Frisoane
	Rare	Hemoragie la nivelul locului de administrare a injecției

\* Reacții adverse din raportări spontane.

#### Cazuri spitalizate de febră dengue și/sau cazuri de febră dengue severă în datele de urmărire a siguranței pe termen lung

Într-o analiză exploratorie de urmărire pe termen lung de la administrarea primei injecții, realizată în trei studii privind eficacitatea, la persoanele vaccinate, fără infecție cu virusul dengue în antecedente, a fost observat un risc crescut de spitalizare pentru boala dengue, inclusiv cazuri de boală dengue clinic severă (Febră Hemoragică Dengue predominant de grad 1 sau 2 [OMS, 1997]). Datele obținute în studiile clinice pivot arată că pe durata unei perioade de 6 ani, la subiecții care nu au avut antecedente de infecție cu virusul dengue, riscul apariției unei forme severe de boală dengue a fost crescut la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, vaccinați cu Dengvaxia, comparativ cu subiecții nevaccinați care aparțin aceleiași grupe de vârstă. Estimările din analiza efectuată pe baza datelor colectate pe parcursul unei perioade îndelungate sugerează că apariția unui risc crescut s-a produs în special în timpul celui de-al 3-lea an de la administrarea primei injecții.

Acest risc crescut nu a fost observat la persoane infectate anterior cu virusul dengue (consultați pct. 5.1).

#### Copii și adolescenți

*Date obținute la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani*

La copii și adolescenți, febra și eritemul la nivelul locului de administrare a injecției au fost observate cu o frecvență mai mare (foarte frecventă) decât la adulți (frecventă).



Urticaria (rară) a fost raportată doar la subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani (niciun caz la adulți).

*Date obținute la copii cu vârsta mai mică de 6 ani, adică în afara indicației terapeutice pentru grupa de vârstă*

Subgrupul de reatogenitate la subiecții cu vârsta sub 6 ani include 2192 de subiecți, după cum urmează: 1287 de subiecți cu vârsta sub 2 ani și 905 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani.

La subiecții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, comparativ cu subiecții cu vârsta mai mare de 6 ani, edemul la nivelul locului de administrare a injecției a fost raportat mai frecvent (frecvență: foarte frecvent) și au fost raportate reacții adverse suplimentare (frecvență: mai puțin frecvent): erupție cutanată maculo-papulară și scădere a apetitului alimentar.

La subiecții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, care nu au fost infectați anterior cu virusul dengue, datele de urmărire a siguranței pe termen lung au arătat un risc crescut de boală dengue care necesită spitalizare, inclusiv boală dengue clinic severă, la subiecții vaccinați comparativ cu subiecții care nu au fost vaccinați (vezi pct. 4.4).

La subiecții cu vârsta mai mică de 2 ani, cele mai frecvent raportate reacții adverse după administrarea oricărei injecții cu Dengvaxia au fost febră, iritabilitate, pierdere a apetitului alimentar, plâns anormal și sensibilitate la nivelul locului de administrare a injecției.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj.

## **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri antivirale, codul ATC: J07BX/ **încă nealocat**

#### Mecanism de acțiune

Dengvaxia conține virusuri vii atenuate. După administrare, virusurile se replică local și determină apariția de anticorpi neutralizanți și răspunsuri imune mediate celular împotriva celor patru serotipuri ale virusului dengue (vezi informații detaliate mai jos, subpunctul Imunogenitate).

#### Eficacitate clinică

Eficacitatea clinică a Dengvaxia a fost evaluată în cadrul a 3 studii: un studiu de fază IIb de susținere a eficacității (CYD23) efectuat în Thailanda și 2 studii pivot ample de fază III de evaluare a eficacității, CYD14 efectuat în Asia (Indonezia, Malaezia, Filipine, Thailanda, Vietnam) și CYD15 efectuat în America Latină (Brazilia, Columbia, Honduras, Mexic, Puerto Rico).

În studiul de fază IIb, un număr total de 4002 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 4 și 11 ani au fost randomizați pentru a li se administra fie Dengvaxia, fie un martor, indiferent de infecția anterioară cu virusul dengue. Dintre acești subiecți, 3285 de subiecți au avut vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani (2184 în grupul cu vaccin și 1101 în grupul martor).

În cele două studii pivot de fază III (CYD14 și CYD15), un număr total de aproximativ 31000 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani au fost randomizați pentru a li se administra fie Dengvaxia, fie placebo, indiferent de infecția anterioară cu virusul dengue. Dintre acești subiecți, 19107 de subiecți cărora li s-a administrat Dengvaxia (5193 de subiecți în studiul CYD14 și 13914 în studiul CYD15) și 9538 de subiecți cărora li s-a administrat placebo (2598 în studiul CYD14 și 6940 în studiul CYD15), au avut vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani.

La începutul studiilor CYD14 și CYD15, seroprevalența dengue pentru populația generală din zonele în care s-a desfășurat studiul a variat între 52,8% și 81,1% în studiul CYD14 (zona Asia-Pacific) și între 55,7% și 92,7% în studiul CYD15 (America Latină).

Eficacitatea a fost evaluată pe parcursul unei etape active cu durata de 25 de luni, în care supravegherea a fost concepută pentru a maximiza depistarea tuturor cazurilor simptomatice de boală dengue confirmată virusologic (DCV), indiferent de severitate. Depistarea activă a cazurilor simptomatice de boală dengue a început în ziua administrării primei injecții și a durat până la 13 luni după administrarea celei de-a treia injecții.

Pentru criteriul final principal de evaluare, incidența cazurilor simptomatice de boală DCV care au apărut pe parcursul perioadei de 12 luni, cu debut la 28 de zile de la administrarea celei de-a treia injecții, a fost comparată cu incidența observată între grupul cu vaccin și grupul martor.

În subgrupul de imunogenitate format din 2000 de subiecți din studiile CYD14 și CYD15 și din 300 de subiecți din studiul CYD23 au fost efectuate analize exploratorii de evaluare a eficacității vaccinului în funcție de statusul serologic pentru virusul dengue, cuantificat cu ajutorul testului de neutralizare cu reducerea plajelor (PRNT50) efectuat la momentul inițial (înainte de administrarea primei injecții). Din cei 2580 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani din acest subgrup care au fost seropozitivi pentru virusul dengue la momentul inițial (aproximativ 80%), la 1729 de subiecți s-a administrat vaccinul (656 de subiecți în studiul CYD14 și 1073 în studiul CYD15) și la 851 de subiecți s-a administrat placebo (339 în studiul CYD14 și 512 în studiul CYD15) (vezi și subpunctul Imunogenitate).

*Date de eficacitate clinică pentru subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani în zone endemice, cu orice status serologic la momentul inițial*

În **Tabelul 3** sunt prezentate rezultatele privind eficacitatea vaccinului (EV) conform criteriului final principal de evaluare (cazuri de boală DCV simptomatice apărute pe parcursul perioadei de 25 de luni după administrarea primei doze) la subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani (orice status serologic la momentul inițial) pentru studiile CYD14, CYD15 și CYD23.

**Tabelul 3: EV împotriva cazurilor de boală DCV simptomatică, determinată de oricare dintre cele 4 serotipuri pe parcursul perioadei de 25 de luni după administrarea primei doze, la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, cu orice status serologic la momentul inițial**

	CYD14		CYD15		CYD23		Date agregate din studiile CYD14+CYD15		Date agregate* din studiile CYD14+CYD15+CYD23	
	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor
<b>Cazuri / persoană-ani</b>	166/10352	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
<b>EV % (Î 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: numărul de subiecți din studiu

Cazuri: numărul de subiecți cu minimum un episod simptomatic de boală dengue confirmată virusologic, în perioada considerată.

Persoană-ani: suma intervalelor de timp (exprimată în ani) în care subiecții prezintă risc, pe parcursul perioadei de studiu.

Î: interval de încredere.

\*Rezultatele agregate din studiile CYD14, 15 și 23 trebuie interpretate cu precauție din cauza diferențelor dintre testele de confirmare a bolii dengue și a diferențelor dintre definițiile bolii febrile acute utilizate în studiile CYD14/15 și CYD23.

Pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, eficacitatea Dengvaxia împotriva cazurilor de boală dengue confirmată virusologic (DCV), determinată de oricare dintre cele 4 serotipuri, a fost demonstrată în toate cele trei studii, CYD14, CYD15 și CYD23 (vezi **Tabelul 3**).

Date privind eficacitatea clinică la subiecți din zone endemice, cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 16 ani, seropozitivi pentru virusul dengue la momentul inițial

*EV împotriva cazurilor simptomatice de DCV la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani*

În **Tabelul 4**, sunt prezentate rezultatele privind eficacitatea vaccinului (EV) din perspectiva analizei exploratorii a cazurilor de boală DCV simptomatică apărute pe parcursul perioadei de 25 de luni după administrarea primei doze, la subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 16 ani, seropozitivi la momentul inițial, pentru subgrupul imunologic din studiile CYD14, CYD15 și CYD23.

**Tabelul 4: EV împotriva cazurilor de boală DCV simptomatică pe parcursul perioadei de 25 de luni după administrarea primei doze, la subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 16 ani, seropozitivi pentru virusul dengue, cu oricare dintre cele 4 serotipuri**

	CYD14		CYD15		CYD23		Date agregate din studiile CYD14+CYD15		Date agregate* din studiile CYD14+CYD15+CYD23	
	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor	Grupul cu vaccin	Grupul martor
<b>Cazuri/ persoană-ani</b>	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
<b>EV % (Î 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: număr de subiecți din studiu

Cazuri: număr de subiecți cu minimum un episod simptomatic de boală dengue confirmată virusologic, în perioada considerată.

Persoană-ani: suma intervalelor de timp (exprimată în ani) în care subiecții prezintă risc, pe parcursul perioadei de studiu.

Î: interval de încredere.

NC: Nu a fost calculat (absența cazurilor din grupul cu vaccin și grupul martor nu permite calcularea EV și nici a Î).

\*Rezultatele agregate din studiile CYD14, 15 și 23 trebuie să fie interpretate cu precauție, ca urmare a diferențelor dintre testele de confirmare serologică pentru boala dengue și a diferențelor dintre definițiile bolii febrile acute utilizate în studiile CYD14/15 și CYD23.

Cele patru serotipuri au contribuit la eficacitatea generală a vaccinului (EV). Datele sunt limitate deoarece statusul imunologic inițial a fost colectat la început la un subset limitat de subiecți. EV împotriva DCV simptomatică datorată serotipului 1 [76,8 (46,1; 90,0)] și serotipului 2 [55,5 (15,5; 82,8)] tinde să fie mai scăzută comparativ cu serotipurile 3 [89,6 (63,7; 97,0)] și serotipul 4 [96,5 (73,4; 99,5)] în perioada de 25 de luni după prima doză, pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani care sunt seropozitivi la momentul inițial (subgrupul de imunogenitate al studiilor CYD14, CYD15 și CYD23).

Eficacitatea tinde să fie ușor mai scăzută la vârsta de 6-8 ani, comparativ cu copiii cu vârsta de 9-16 ani.

*EV împotriva cazurilor spitalizate și severe de DCV la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani*

La subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, seropozitivi pentru virusul dengue la momentul inițial (subgrupul de imunogenitate), în timpul perioadei de 25 de luni după administrarea primei injecții, au fost raportate două cazuri de boală DCV clinic severă în studiul CYD14 și un caz de boală în studiul CYD15, în cadrul grupului martor comparativ cu niciun caz în grupul cu vaccin. În studiul CYD14 au fost raportate opt cazuri de boală DCV spitalizată în cadrul grupului martor comparativ cu un caz în grupul cu vaccin, iar în studiul CYD15 două cazuri de boală DCV spitalizată în grupul martor, comparativ cu niciun caz în grupul cu vaccin. Aceste date sunt neconcludente, ca urmare a numărului mic de cazuri din subgrupul de imunogenitate.

Eficacitatea a fost evaluată în zone cu endemism moderat-înalt. Amploarea protecției nu poate fi extrapolată la alte situații epidemiologice.

#### *Date de eficacitate clinică pentru subiecți cu vârsta cuprinsă între 17 și 45 ani în zone endemice*

Nu s-au efectuat studii clinice de evaluare a eficacității la subiecți cu vârsta cuprinsă între 17 și 45 de ani din zone endemice. Eficacitatea clinică a vaccinului se bazează pe corelarea datelor de imunogenitate (vezi mai jos, la pct. *Date privind imunogenitatea pentru subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani din zone endemice*).

#### *Protecție de lungă durată*

Datele limitate sugerează o tendință de scădere a eficacității în timp. În ultimii 2 ani de urmărire (anul 5 și 6) după doza inițială, eficacitatea vaccinului împotriva DCV simptomatică (subset de imunogenitate, agregat CYD14+CYD15) a fost de 14,6% (ÎI 95%: -74,7; 58,3) la subiecții cu vârsta de la 6 până la 16 ani, cu infecție anterioară cu virusul dengue. Persistența eficacității poate varia în funcție de situațiile epidemiologice.

#### *Imunogenitate*

Nu a fost stabilită o corelație a protecției cu imunitatea. Pe parcursul etapei de dezvoltare clinică, au fost colectate date privind imunogenitatea de la un număr total de 7262 de subiecți, cu vârsta cuprinsă între 9 luni și 60 de ani, cărora li s-a administrat minimum o injecție cu vaccin.

Dintre acești subiecți, la un număr total de 3498 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 45 de ani, din zone endemice și imuni la virusul dengue, s-a administrat minimum o injecție cu Dengvaxia. Cei mai mulți dintre subiecți au avut vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani (n= 2836).

Pe parcursul etapei de dezvoltare clinică, titrurile de anticorpi neutralizanți pentru fiecare serotip au fost cuantificate cu ajutorul testului de neutralizare cu reducerea plajelor (TNRP) și prezentate sub formă de medie geometrică a titrului de anticorpi (MGT).

În următoarele tabele, statusul serologic pentru virusul dengue la momentul inițial (înainte de administrarea primei injecții) a fost definit ca:

- Dengue seropozitiv dacă titrul TNRP50  $\geq 10$  [1/dil] (limita inferioară a cuantificării, LIAC) împotriva a minimum unui serotip.
- Dengue seronegativ dacă titrul TNRP50 < limita inferioară a cuantificării împotriva oricăruia dintre cele 4 serotipuri.

#### *Date privind imunogenitatea pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 8 ani în zone endemice*

MGT-urile la momentul inițial și la 28 de zile după doza 3 la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 8 ani în studiul CYD14 sunt prezentate în Tabelul 5.

**Tabelul 5: Imunogenitate pentru subiecți seropozitivi pentru virusul dengue cu vârsta cuprinsă între 6 și 8 ani în studiul CYD14 din zone endemice**

Studiu	N	Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
		MGT înainte de prima doză (ÎI 95%)	MGT după a 3-a doză (ÎI 95%)	MGT înainte de prima doză (ÎI 95%)	MGT după a 3-a doză (ÎI 95%)	MGT înainte de prima doză (ÎI 95%)	MGT după a 3-a doză (ÎI 95%)	MGT înainte de prima doză (ÎI 95%)	MGT după a 3-a doză (ÎI 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: numărul de subiecți cu titru de anticorpi disponibil, corespunzător pentru criteriul final de evaluare relevant

Subiecții seropozitivi pentru virusul dengue sunt subiecți cu titruri peste sau egale cu limita inferioară a cuantificării (LIAC) ale anticorpilor față de cel puțin un serotip dengue la momentul inițial

ÎI: Interval de încredere

CYD14: Indonezia, Malaezia, Filipine, Thailanda, Vietnam.

*Date privind imunogenitatea pentru subiecți cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani, din zone endemice*

În Tabelul 6, sunt prezentate valorile MGT-urilor la momentul inițial și la 28 de zile după administrarea celei de-a 3-a doze la subiecți cu vârsta cuprinsă între 9 și 16 ani, în studiile CYD14 și CYD15.

**Tabelul 6: Imunogenitate pentru subiecți seropozitivi pentru virusul dengue, cu vârsta cuprinsă între 9 și 16 ani, din zone endemice, în studiile CYD14 și CYD15**

Studiu	N	Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
		MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)	MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)	MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)	MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)
CYD14	485	167 (138; 202)	437(373; 511)	319 (274; 373)	793(704; 892)	160 (135; 190)	443(387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272(245; 302)
CYD15	1048	278 (247; 313)	703(634; 781)	306 (277; 338)	860(796; 930)	261 (235; 289)	762(699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306(286; 328)

N: număr de subiecți cu titrul de anticorpi disponibil, corespunzător pentru criteriului final de evaluare relevant

Subiecții seropozitivi pentru virusul dengue sunt subiecții cu titruri mai mari sau egale cu limita inferioară a cuantificării (LIAC) ale anticorpilor împotriva a minimum unui serotip al virusului dengue la momentul inițial

ÎI: Interval de încredere

CYD14: Indonezia, Malaezia, Filipine, Thailanda, Vietnam.

CYD15: Brazilia, Columbia, Honduras, Mexic, Puerto Rico.

*Date privind imunogenitatea pentru subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani din zone endemice*

Imunogenitatea formulării finale a vaccinului dengue CYD la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani, în zone endemice, a fost evaluată în cadrul a 3 studii, toate desfășurate în zona Asia-Pacific (CYD22 în Vietnam, CYD28 în Singapore și CYD47 în India).

Valorile MGT-urilor inițiale și la 28 de zile după administrarea celei de-a 3-a doze la subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani sunt prezentate în Tabelul 7.

**Tabelul 7: Imunogenitatea pentru subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani, seropozitivi pentru virusul dengue, din zone endemice**

Studiu	N	Serotip 1		Serotip 2		Serotip 3		Serotip 4	
		MGT înainte de-a prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)	MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)	MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)	MGT înainte de prima injecție (ÎI 95%)	MGT după cea de-a 3-a injecție (ÎI 95%)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1626)	437 (240; 797)	937 (586; 1499)	192 (117; 313)	482 (357; 651)	86,5 (41,2; 182)	387 (253; 591)
CYD28	66	59,8 (36,8;97,4)	235 (135; 409)	67,1 (40,9; 110)	236 (144; 387)	48,4 (32,9;71,0)	239 (166; 342)	22,1 (14,7;33,4)	211 (155; 287)
CYD47	109	324 (236; 445)	688 (524; 901)	363 (269; 490)	644 (509; 814)	394 (299; 519)	961 (763; 1211)	80,7 (613; 106)	413(331; 516)

N: numărul de subiecți cu date disponibile pentru titrul de anticorpi corespunzător criteriului final de evaluare relevant  
Subiecții seropozitivi pentru virusul dengue prezintă titruri mai mari sau egale cu limita inferioară a cuantificării (LIAC) ale anticorpilor împotriva a minimum unui serotip al virusului dengue la momentul inițial

ÎI: Interval de încredere

CYD28: țări cu endemicitate scăzută

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

Corelarea eficacității se bazează pe datele disponibile menționate mai sus și pe rezultatele globale. Datele de imunogenitate disponibile din studiile efectuate la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani din zone endemice arată că, după administrarea celei de-a 3-a doze, valorile MGT împotriva fiecărui serotip sunt în general mai mari la adulți decât la copii și adolescenți în studiile CYD14 și CYD15. Prin urmare, este așteptată o protecție la adulții din zone endemice, cu toate că nu se cunoaște magnitudinea actuală a eficacității în raport cu cea observată la copii și adolescenți.

#### Persistența de lungă durată a anticorpilor

MGT-urile au persistat după a 3-a doză până la 5 ani la subiecții cu vârsta de 6 ani și peste, în studiile CYD14 și CYD15. În anul 5 după cea de-a treia injecție, MGT-urile erau încă mai mari decât MGT urile înainte de vaccinare, în ciuda scăderii MGT-urilor împotriva tuturor celor 4 serotipuri comparativ cu MGT-urile după a treia doză. Valorile MGT depind de vârstă și de statusul serologic pentru virusul dengue la momentul inițial.

Efectul unei doze de rapel a fost evaluat la subiecții cu vârsta cuprinsă între 9 și 50 de ani care locuiesc în zone endemice după o schemă de 3 doze (studii CYD63, CYD64, CYD65). Nu s-a observat nicio creștere tranzitorie sau modestă a titrurilor de neutralizare Ab după rapel. Efectul rapelului a fost variabil în funcție de serotipuri și studii. De ce există o lipsă sau efect limitat al rapelului cu Dengvaxia rămâne neînțeles în ceea ce privește mecanismele și implicațiile clinice.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice pentru Dengvaxia.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, care au inclus evaluarea toleranței locale și un program de evaluare a toxicității asupra dezvoltării și a funcției de reproducere. Într-un studiu privind distribuția și dispersarea, nu a existat dispersare a ARN Dengvaxia, deci nu există un risc de diseminare în mediu sau de transmitere de la persoanele vaccinate. Un studiu de neurovirulență arată că vaccinul dengue CYD nu este neurotoxic.

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere:

Aminoacizi esențiali, inclusiv fenilalanină  
Aminoacizi neesențiali  
Clorhidrat de arginină  
Zaharoză  
Trehaloză dihidrat  
Sorbitol (E420)  
Trometamol  
Uree  
Acid clorhidric și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului

#### Solvent:

Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Dengvaxia nu trebuie amestecat cu alt(e) vaccin(uri) injectabil(e) sau cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

După reconstituirea cu solvenul furnizat, Dengvaxia trebuie păstrat la frigider (2°C - 8°C) și trebuie utilizat în decurs de 6 ore.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiții de păstrare după reconstituirea Dengvaxia, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

- Pulbere (5 doze) în flacon (sticlă de tip I), cu un dop (halobutil) și o capsă detașabilă (aluminiu, polipropilenă) + 2,5 ml solvent în flacon (sticlă de tip I), prevăzut cu piston (halobutil) și o capsă detașabilă (aluminiu, polipropilenă).

Mărime de ambalaj de 5.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Trebuie evitat contactul cu dezinfectanți, deoarece acest lucru poate determina inactivarea virusurilor din vaccin.

Dengvaxia trebuie reconstituit înainte de administrare.



Dengvaxia este reconstituit prin transferul întregii cantități de solvent (soluție de clorură de sodiu 0,9%) furnizat în flaconul care conține 5 doze, prevăzut cu o capsă detașabilă de culoare gri închis, în flaconul care conține 5 doze de pulbere liofilizată, prevăzut cu o capsă detașabilă, de culoare brun mediu, cu ajutorul unei seringi și al unui ac sterile.

1. Se utilizează o seringă și un ac sterile pentru transferul solventului.
2. Se transferă întregul conținut al flaconului care conține solvent (prevăzut cu o capsă detașabilă de culoare gri închis) în flaconul care conține pulberea (prevăzut cu o capsă detașabilă de culoare brun mediu).
3. Se răsuște ușor până ce pulberea este complet dizolvată.

Suspensia trebuie inspectată vizual înainte de administrare. După reconstituire, Dengvaxia este o soluție limpede, incoloră, care poate conține particule de culoare albă până la translucidă (de natură endogenă).

După dizolvarea completă, o doză de 0,5 ml din suspensia reconstituită este extrasă în aceeași seringă. O seringă și un ac noi, sterile trebuie utilizate pentru extragerea fiecăreia dintre cele 5 doze. Dimensiunea recomandată pentru acul utilizat este de 23G sau 25G.

Înainte de administrarea fiecărei injecții, suspensia reconstituită trebuie răsucită ușor încă o dată.

După reconstituirea cu solventul furnizat, Dengvaxia trebuie utilizat în decurs de 6 ore.

Flacoanele utilizate parțial trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C (adică la frigider) și protejate de lumină.

Orice doze de vaccin rămase neutilizate la sfârșitul sesiunii de imunizare sau în decurs de 6 ore după reconstituire trebuie eliminate, oricare dintre aceste situații survine mai întâi.

Un flacon multidoză parțial utilizat trebuie eliminat imediat dacă:

- Nu a fost observată în totalitate extragerea sterilă a dozei.
- Nu au fost utilizate o seringă și un ac noi, sterile pentru reconstituirea sau extragerea fiecăreia dintre dozele anterioare.
- Există orice suspiciune că flaconul parțial utilizat a fost contaminat.
- Există o dovadă vizibilă de contaminare, cum este o modificare a aspectului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Franța

## **8 NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1338/005

## **9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 12 decembrie 2018

## **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(substanțelor) biologic active

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

Sanofi Pasteur  
1541 avenue Marcel Mérieux  
69280 Marcy L'Etoile  
Franța

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de punerea pe piață a Dengvaxia, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină în fiecare stat membru împreună cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv asupra mijloacelor de comunicare media, modalităților de distribuție și asupra oricărui altor aspecte ale programului.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care Dengvaxia este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății de la care se așteaptă să utilizeze Dengvaxia au acces/le este furnizat următorul pachet educațional:

- Materialul educațional pentru medici

**Materialul educațional pentru medici** trebuie să conțină:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății

**Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății** va conține următoarele elemente cheie:

- Faptul că există un risc crescut de apariție a bolii dengue severe și/sau care necesită spitalizare după vaccinarea persoanelor care nu au fost infectate anterior cu virusul dengue;
- Faptul că profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să documenteze înainte de vaccinare infecția anterioară cu virusul dengue, care trebuie evaluată pe baza antecedentelor de boală dengue confirmată prin teste de laborator sau prin testare serologică;
- Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți de faptul că testul pe care îl utilizează trebuie să aibă o performanță adecvată din perspectiva specificității și reactivității încrucișate, pe baza datelor epidemiologice locale.
- Faptul că profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți de semnele de avertizare precoce ale bolii dengue.

**ANEXA III**  
**ETICETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**Pulbere (1 doză) în flacon + 0,5 ml solvent în seringă preumplută cu 2 ace separate.**  
**Pulbere (1 doză) în flacon + 0,5 ml solvent în seringă preumplută**  
**Mărimi de ambalaj de 1 sau 10.**

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dengvaxia pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă în seringă preumplută  
vaccin tetravalent pentru boala dengue (viu, atenuat)

### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

După reconstituire, o doză (0,5 ml) conține 4,5 - 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> din fiecare serotip al virusului himeric al febrei galbene dengue (1, 2, 3 și 4) (viu, atenuat).

### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere: aminoacizi esențiali, inclusiv fenilalanină, aminoacizi neesențiali, clorhidrat de arginină, zaharoză, trehaloză dihidrat, sorbitol, trometamol, uree, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

Solvent: clorură de sodiu (0,4%), apă pentru preparate injectabile.

### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere (1 doză) în flacon + 0,5 ml solvent în seringă preumplută cu 2 ace separate

Pulbere (1 doză) în flacon + 0,5 ml solvent în seringă preumplută

Pulbere (1 doză) în flacon + 0,5 ml solvent în seringă preumplută

Mărimi de ambalaj de 1 sau 10

### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată după reconstituire

A se citi prospectul înainte de utilizare și pentru instrucțiunile privind reconstituirea.

Se va reconstitui Dengvaxia cu solventul furnizat.

### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**A se păstra la frigider.**

A nu se congela. A se proteja de lumină.

După reconstituire, a se utiliza imediat.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Franța

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare pentru neinclusiunea informației în Braille acceptată.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Dengvaxia - Pulbere (1 doză) în flacon**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Dengvaxia pulbere pentru injecție  
vaccin tetravalent penru boala dengue (viu, atenuat)  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 Doză  
1D

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Dengvaxia - Solvent în seringă preumplută (0,5 ml)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Solvent pentru reconstituirea Dengvaxia  
NaCl (0,4%)

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 Doză - 0,5 mL  
1D

**6. ALTE INFORMAȚII**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**Dengvaxia - Pulbere (5 doze) în flacon + 2,5 ml solvent în flacon. Mărime de ambalaj de 5.**

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dengvaxia pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă în flacoane multidoză  
vaccin tetravalent pentru boala dengue (viu, atenuat)

### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

După reconstituire, o doză (0,5 ml) conține 4,5 - 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> din fiecare serotip al virusului himeric al febrei galbene dengue (1, 2, 3 și 4) (viu, atenuat).

### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere: aminoacizi esențiali, inclusiv fenilalanină, aminoacizi neesențiali, clorhidrat de arginină, zaharoză, trehaloză dihidrat, sorbitol, trometamol, uree, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

Solvent: clorură de sodiu (0,9%), apă pentru preparate injectabile.

### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere (5 doze) în flacon + 2,5 ml solvent în flacon  
Mărime de ambalaj de 5

### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată după reconstituire  
A se citi prospectul înainte de utilizare și pentru instrucțiunile privind reconstituirea.  
Se va reconstitui Dengvaxia cu solventul furnizat.

### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

### 8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela. A se proteja de lumină.

După reconstituire, a se utiliza în decurs de 6 ore, dacă este păstrat la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Franța

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1338/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare pentru neincluderea informației în Braille acceptată.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Dengvaxia - Pulbere (5 doze) în flacon**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Dengvaxia pulbere pentru injecție  
vaccin tetravalent penru boala dengue (viu, atenuat)  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 Doze  
5D

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Dengvaxia - Solvent în flacon (2,5 ml)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Solvent pentru reconstituirea Dengvaxia  
NaCl (0,9%)

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 Doze - 2,5 mL  
5D

**6. ALTE INFORMAȚII**



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: informații pentru utilizator

### Dengvaxia pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă în seringă preumplută vaccin tetravalent pentru boala dengue (viu, atenuat)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să fiți/să fie vaccinat, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest vaccin a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dengvaxia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizați Dengvaxia
3. Cum să utilizați Dengvaxia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dengvaxia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Dengvaxia și pentru ce se utilizează

Dengvaxia este un vaccin. Este utilizat pentru a vă ajuta să vă protejați pe dumneavoastră sau pe copilul dumneavoastră împotriva „bolii dengue”, provocată de serotipurile 1, 2, 3 și 4 ale virusului dengue. Conține versiuni ale acestor 4 tipuri ale virusului care au fost atenuate, astfel încât să nu poată provoca boala.

Dengvaxia este administrat la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 45 de ani), care au avut în trecut o infecție cu virusul dengue confirmată printr-un test (vezi și pct. 2 și 3).

Dengvaxia trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

#### Cum acționează vaccinul

Dengvaxia stimulează mecanismele naturale de apărare a organismului (sistemul imunitar) pentru a produce anticorpi care vor ajuta la protecția împotriva virusurilor care cauzează boala dengue, dacă organismul este expus la acestea în viitor.

#### Ce este dengue și boala dengue?

Dengue este o infecție virală care se răspândește prin intermediul înțepăturii unui țânțar *Aedes* infectat. Virusul de la o persoană infectată se poate răspândi la alte persoane prin intermediul înțepăturilor de țânțar timp de 4 până la 5 zile (maximum 12 zile) după ce apar primele simptome. Dengue nu se poate transmite direct de la o persoană la alta.

Boala Dengue determină apariția unor simptome cum sunt febră, durere de cap, durere localizată în spatele ochilor, dureri la nivelul mușchilor și articulațiilor, greață (senzație de rău), vărsături(stare de rău), umflare a ganglionilor sau erupție trecătoare pe piele. Simptomele durează de obicei 2 până la 7 zile. De asemenea, este posibil să aveți boala dengue, dar să nu prezentați niciun simptom (se numește „asimptomatic”).

Uneori, boala dengue poate fi suficient de gravă, încât să fie necesar să mergeți la spital și, în cazuri rare, poate cauza decesul. Boala dengue severă vă poate cauza febră mare și oricare dintre următoarele: durere abdominală (de burtă) severă, stare persistentă de rău (vărsături), respirație rapidă, sângerări severe, sângerări la nivelul stomacului, sângerări la nivelul gingiilor, oboseală, neliniște, comă, convulsii (crize epileptice) și insuficiență de organ.

## **2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizați Dengvaxia**

Pentru a vă asigura că Dengvaxia este potrivit pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră este important să spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă oricare dintre situațiile de mai jos este valabilă pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Dacă este ceva ce nu înțelegeți, solicitați medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale să vă explice.

### **Nu utilizați Dengvaxia dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră**

- Știți că sunteți/este alergic la substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale Dengvaxia (enumerată la pct. 6).
- Ați/a avut o reacție alergică după ce ați/a utilizat Dengvaxia înainte. Semnele unei reacții alergice pot include o erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime, dificultate la respirație și umflare a feței și a limbii.
- Aveți/are un sistem imunitar (mecanismele naturale de apărare ale organismului) slăbit. Acest fapt poate fi determinat de un defect genetic sau de o infecție cu virusul HIV.
- Utilizați un medicament care afectează sistemul imunitar (cum sunt dozele mari de corticosteroizi sau chimioterapia). Medicul nu va administra Dengvaxia mai devreme de 4 săptămâni după oprirea tratamentului.
- Sunteți gravidă sau alăptați.

### **Atenționări și precauții**

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu ați/a fost niciodată infectat cu virusul dengue înainte de vaccinare, există un risc crescut de apariție a unei forme mai grave a bolii dengue care poate duce la spitalizare, dacă sunteți înțepat ulterior de un țânțar infectat cu virusul dengue.

Înainte de administrarea Dengvaxia, medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală va verifica dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați/a fost vreodată infectat cu virusul dengue și vă va informa dacă trebuie efectuat un test.

Înainte să utilizați Dengvaxia, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- aveți/are febră ușoară până la ridicată sau o boală acută. Nu vi se va administra Dengvaxia până când dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu v-ați vindecat.
- ați/a avut orice probleme de sănătate la administrarea unui vaccin. Medicul dumneavoastră va avea în vedere riscurile și beneficiile vaccinării.
- ați/a leșinat în trecut la administrarea unei injecții. Poate apărea senzație de leșin și uneori chiar leșin (mai ales la tineri) după sau chiar înainte de administrarea oricărei injecții cu ac.
- ați/a avut orice reacție alergică la latex. Capacul pentru vârful seringii preumplute conține latex din cauciuc natural, care poate provoca o reacție alergică.

## **Călători**

Nu este recomandată vaccinarea dacă nu ați locuit niciodată într-o zonă în care infecția cu virusul dengue apare în mod obișnuit și dacă intenționați să călătoriți doar ocazional într-o zonă în care infecțiile cu virusul dengue apar frecvent.

## **Informații importante despre protecția oferită**

Ca și în cazul altor vaccinuri, este posibil ca Dengvaxia să nu confere protecție tuturor persoanelor vaccinate. Trebuie să continuați să vă protejați de înțepăturile de țânțar chiar și după vaccinare.

După vaccinare, trebuie să vă adresați medicului în cazul în care credeți că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră puteți/ poate avea o infecție cu virusul dengue și apar oricare dintre următoarele simptome: febră ridicată, durere abdominală severă, vărsături persistente, respirație rapidă, sângerări de la nivelul gingiilor, oboseală, neliniște și vărsături cu sânge.

## **Măsuri suplimentare de protecție**

Trebuie să luați măsuri de protecție pentru a preveni înțepăturile de țânțar. Acestea includ utilizarea unor soluții repelente pentru insecte, purtarea unor haine cu rol de protecție și utilizarea plaselor împotriva țânțarilor.

## **Copii de vârstă mai mică**

Vaccinul nu trebuie administrat copiilor cu vârsta mai mică de 6 ani.

## **Dengvaxia împreună cu alte medicamente sau vaccinuri**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte vaccinuri sau medicamente.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele:

- medicamente care afectează mecanismele naturale de apărare a organismului (sistemul imunitar), cum sunt dozele mari de corticosteroizi sau chimioterapia. În acest caz, medicul dumneavoastră vă va administra vaccinul numai la 4 săptămâni după oprirea tratamentului. Acest lucru este necesar din cauza faptului că există posibilitatea ca Dengvaxia să nu acționeze la fel de bine.
- medicamente numite „imunoglobuline” sau produse derivate din sânge care conțin imunoglobuline, cum sunt sângele sau plasma. În acest caz, medicul dumneavoastră nu vă va administra Dengvaxia mai devreme de 6 săptămâni și de preferat timp de 3 luni de la oprirea tratamentului. Acest lucru este necesar din cauza faptului că există posibilitatea ca Dengvaxia să nu acționeze la fel de bine.

Dengvaxia poate fi administrat în același timp cu vaccinurile împotriva difteriei, tetanosului, pertussis și sau papilomavirus uman recombinat. Injecțiile cu mai mult de un vaccin în același timp trebuie administrate în locuri de injecție diferite.

## **Sarcina și alăptarea**

Nu utilizați Dengvaxia dacă dumneavoastră sau fiica dumneavoastră sunteți/este gravidă sau alăptați/alăptează. Dacă dumneavoastră sau fiica dumneavoastră:

- vă aflați/se află la vârsta fertilă, trebuie să utilizați/utilizeze o metodă eficientă de contracepție pentru a evita sarcina cel puțin o lună după fiecare doză de Dengvaxia administrată.
- credeți că ați/ar putea fi gravidă sau intenționați/intenționează să rămâneți/rămână gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a utiliza Dengvaxia.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dengvaxia are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **Dengvaxia conține fenilalanină, sodiu și sorbitol**

Dengvaxia conține fenilalanină 41 micrograme per fiecare doză de 0,5 ml. Fenilalanina poate fi dăunătoare dacă aveți fenilcetonurie, o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Dengvaxia conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Dengvaxia conține sorbitol 9,38 miligrame per fiecare doză de 0,5 ml.

### **3. Cum să utilizați Dengvaxia**

Infecția anterioară cu dengue trebuie confirmată printr-un test, fie documentat în istoricul medical, fie efectuat înainte de vaccinare.

Dengvaxia este administrat de către medicul dumneavoastră sau de către asistenta medicală sub forma unei injecții sub piele (injecție subcutanată) la nivelul brațului. Nu trebuie injectat într-un vas de sânge.

Dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se vor administra 3 injecții a câte 0,5 ml – una la fiecare 6 luni.

- Prima injecție va fi administrată la data aleasă sau programată.
- A doua injecție la interval de 6 luni față de prima injecție.
- A treia injecție la interval de 6 luni față de a doua injecție.

Dengvaxia trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

**Instrucțiunile pentru pregătirea vaccinului destinate medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății sunt incluse la sfârșitul acestui prospect.**

#### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră omiteți/omite o injecție cu Dengvaxia**

- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră omiteți/omite o injecție, medicul dumneavoastră va decide când să vă/îi administreze injecția omisă. Este important ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să urmați/urmeze recomandările medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale legate de injecțiile următoare.
- Dacă uitați sau nu reușiți să ajungeți la programarea stabilită, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, Dengvaxia poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Reacții alergice (anafilactice) grave**

Dacă, după ce ați plecat din cabinetul în care dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi/i s-a administrat o injecție, apare oricare dintre aceste simptome, **adresați-vă imediat unui medic.**

- dificultate la respirație
- colorare în albastru a limbii sau a buzelor
- o erupție trecătoare pe piele
- umflare a feței sau a gâtului
- tensiune arterială cu valori mici, care determină amețeli sau leșin
- senzație bruscă și gravă de rău sau neliniște însoțită de scădere a tensiunii arteriale, determinând amețeli și pierdere a cunoștinței, bătăi rapide ale inimii asociate cu dificultate la respirație.

Aceste semne sau simptome (reacții anafilactice) apar de obicei rapid după administrarea injecției, în timp ce dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vă aflați/se află încă în cabinetul medicului. De asemenea, simptomele pot apărea foarte rar după administrarea oricărui vaccin (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane).

### **Alte reacții grave**

În cazul unor persoane care nu au fost infectate cu virusul dengue înainte de vaccinare, poate exista un risc crescut de apariție a unei boli dengue mai grave, care necesită spitalizare, dacă acele persoane sunt înțepate ulterior de un țânțar infectat cu virusul dengue. Acest risc crescut poate debuta, îndeosebi, în timpul celui de-al treilea an după administrarea primei injecții.

### **Alte reacții adverse**

Următoarele reacții adverse au apărut în timpul studiilor clinice desfășurate la copii, adolescenți și adulți. Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în primele 3 zile de la administrarea unei injecții cu Dengvaxia.

**Foarte frecvente:** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- dureri musculare (mialgii)
- stare generală de rău (indispoziție)
- slăbiciune (astenie)
- reacții la locul injectării: durere și înroșire (eritem)
- febră.

**Frecvente:** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții la locul injectării: vânătăie (hematom), inflamație și mâncărime (prurit).

**Mai puțin frecvente:** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- infecții la nivelul nasului sau gâtului (tractului respirator superior)
- durere sau inflamație a nasului sau gâtului (rinofaringită)
- amețeli
- durere în gât (durere orofaringiană)
- tuse
- greață (senzație de rău)
- vărsături
- erupție trecătoare pe piele (erupție cutanată trecătoare)
- durere la nivelul gâtului
- frisoane
- întărire a pielii la nivelul locului injectării (indurație la nivelul locului de administrare a injecției)
- sângerare la nivelul locului de injectare.

**Foarte rare:** (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- reacții alergice.

### **Reacții adverse suplimentare la adulți:**

**Mai puțin frecvente:** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- inflamație a ganglionilor (limfadenopatie)
- gură uscată
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- senzație de căldură la nivelul locului injectării
- oboseală.

### **Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani inclusiv):**

**Rare:** (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- nas care curge (rinoree)
- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime (urticarie).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Dengvaxia**

Nu lăsați Dengvaxia la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Dengvaxia după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se ține vaccinul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

După amestecare (reconstituire) cu solventul furnizat, vaccinul trebuie utilizat imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Dengvaxia**

- După reconstituire, o doză (0,5 ml) conține 4,5 - 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\* din fiecare serotip al virusului himeric al febrei galbene dengue (1, 2, 3 și 4) (viu, atenuat).  
\* CCID<sub>50</sub>: doză infectantă pentru 50% din culturile celulare.  
\*\* Produs pe linie celulară Vero prin tehnologie ADN recombinant. Acest vaccin conține organisme modificate genetic (OMG).
- Celelalte componente sunt: aminoacizi esențiali inclusiv fenilalanină, aminoacizi neesențiali, clorhidrat de arginină, zaharoză, trehaloză dihidrat, sorbitol (E420), trometamol, uree, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile și acid clorhidric și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

### **Cum arată Dengvaxia și conținutul ambalajului**

Dengvaxia este constituit din pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă. Dengvaxia este furnizat sub formă de pulbere în flacon unidoză și solvent în seringă preumplută unidoză (0,5 ml) cu 2 ace separate sau fără ac. Pulberea și solventul trebuie amestecate împreună înainte de utilizare.

Dengvaxia este disponibil în ambalaje de 1 sau 10. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Pulberea este liofilizată, omogenă, de culoare albă, cu retracție posibilă la bază (eventual cu aspect de tort în formă de inel).

Solventul (clorură de sodiu 0,4% soluție) este o soluție clară și incoloră.

După reconstituirea cu solventul furnizat, Dengvaxia este o soluție limpede, incoloră, care poate conține particule de culoare albă până la translucidă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Franța

Fabricantul:

SANOFI PASTEUR  
Parc Industriel d'Incarville  
27100 Val de Reuil  
Franța

Sau

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

<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> Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	<b>Norge</b> Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
<b>Ελλάδα</b> Sanofi-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 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 (Nothern Ireland)</b> sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Acest prospect a fost revizuit în [LL/AAAA].**

#### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

---

#### **Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

- La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor administrate injectabil, tratamentul și supravegherea medicală adecvată trebuie să fie întotdeauna disponibile imediat în cazul apariției unei reacții anafilactice după administrarea Dengvaxia.
- Dengvaxia nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași seringă.
- Dengvaxia nu trebuie administrat prin injecție intravasculară în nicio circumstanță.
- Imunizarea trebuie efectuată prin injecție subcutanată (s.c.), de preferat în braț, în regiunea mușchiului deltoid.
- După sau chiar înainte de orice vaccinare, poate apărea sincopă (leșin), ca răspuns psihogen la administrarea unei injecții cu ac. Trebuie luate măsuri pentru a preveni leziunile cauzate de cădere și pentru a gestiona reacțiile sincopale.

#### Reconstituirea și manipularea formei farmaceutice de unidoză

Dengvaxia trebuie reconstituit înainte de administrare.

Dengvaxia este reconstituit prin transferul întregii cantități de solvent (soluție de clorură de sodiu 0,4%) furnizat în seringă preumplută cu etichetă albastră în flaconul cu pulbere liofilizată care are o capsă detașabilă, de culoare verde gălbui.

1. Se atașează acul steril la seringă preumplută pentru transferul solventului. Acul trebuie atașat ferm la seringă, rotindu-l cu un sfert de rotație.
2. Se transferă întregul conținut al seringii preumplute în flaconul care conține pulberea.
3. Se răsuțește ușor până ce pulberea este complet dizolvată.

Suspensia trebuie inspectată vizual înainte de administrare. După reconstituire, Dengvaxia este o soluție limpede, incoloră, care poate conține particule de culoare albă până la translucidă (de natură endogenă).

După dizolvarea completă, o doză de 0,5 ml din suspensia reconstituită este extrasă în aceeași seringă. Pentru injectare, seringă trebuie să fie prevăzută cu un ac steril nou.

Trebuie evitat contactul cu dezinfectanți, deoarece acest lucru poate determina inactivarea virusurilor din vaccin.

După reconstituirea cu solventul furnizat, Dengvaxia trebuie utilizat imediat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## Prospect: informații pentru utilizator

### Dengvaxia pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă în flacoane multidoză vaccin tetravalent pentru boala dengue (viu, atenuat)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să fiți/să fie vaccinat, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest vaccin a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dengvaxia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizați Dengvaxia
3. Cum să utilizați Dengvaxia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dengvaxia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Dengvaxia și pentru ce se utilizează

Dengvaxia este un vaccin. Este utilizat pentru a vă ajuta să vă protejați pe dumneavoastră sau pe copilul dumneavoastră împotriva „bolii dengue”, provocată de serotipurile 1, 2, 3 și 4 ale virusului dengue. Conține versiuni ale acestor 4 tipuri de virus care au fost atenuate, astfel încât să nu poată provoca boala.

Dengvaxia este administrat la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 45 de ani), care au avut în trecut o infecție cu virusul dengue confirmată printr-un test (vezi și pct. 2 și 3).

Dengvaxia trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

#### Cum acționează vaccinul

Dengvaxia stimulează mecanismele naturale de apărare a organismului (sistemul imunitar) pentru a produce anticorpi care vor ajuta la protecția împotriva virusurilor care cauzează boala dengue, dacă organismul este expus la acestea în viitor.

#### Ce este dengue și boala dengue?

Dengue este o infecție virală care se răspândește prin intermediul înțepăturii unui țânțar *Aedes* infectat. Virusul de la o persoană infectată se poate răspândi la alte persoane prin intermediul înțepăturilor de țânțar timp de 4 până la 5 zile (maximum 12 zile) după ce apar primele simptome. Dengue nu se poate transmite direct de la o persoană la alta.

Boala Dengue determină apariția unor simptome cum sunt febră, durere de cap, durere localizată în spatele ochilor, dureri la nivelul mușchilor și articulațiilor, greață (senzație de rău), vărsături (stare de rău), umflare a ganglionilor sau erupție trecătoare pe piele. Simptomele durează de obicei 2 până la 7 zile. De asemenea, este posibil să aveți boala dengue, dar să nu prezentați niciun simptom (se numește „asimptomatic”).

Uneori, boala dengue poate fi suficient de gravă, încât să fie necesar să mergeți la spital și, în cazuri rare, poate cauza decesul. Boala dengue severă vă poate cauza febră mare și oricare dintre următoarele: durere abdominală (de burtă) severă, stare persistentă de rău (vărsături), respirație rapidă, sângerări severe, sângerări la nivelul stomacului, sângerări la nivelul gingiilor, oboseală, neliniște, comă, convulsii (crize epileptice) și insuficiență de organ.

## **2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizați Dengvaxia**

Pentru a vă asigura că Dengvaxia este potrivit pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră este important să spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă oricare dintre situațiile de mai jos este valabilă pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Dacă este ceva ce nu înțelegeți, solicitați medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale să vă explice.

### **Nu utilizați Dengvaxia dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră**

- Știți că sunteți/este alergic la substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale Dengvaxia (enumerată la pct. 6).
- Ați/a avut o reacție alergică după ce ați/a utilizat Dengvaxia înainte. Semnele unei reacții alergice pot include o erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime, dificultate la respirație și umflare a feței și a limbii.
- Aveți/are un sistem imunitar (mecanismele naturale de apărare ale organismului) slăbit. Acest fapt poate fi determinat de un defect genetic sau de o infecție cu virusul HIV.
- Utilizați un medicament care afectează sistemul imunitar (cum sunt dozele mari de corticosteroizi sau chimioterapia). Medicul nu va administra Dengvaxia mai devreme de 4 săptămâni după oprirea tratamentului.
- Sunteți gravidă sau alăptați.

### **Atenționări și precauții**

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu ați/a fost niciodată infectat cu virusul dengue înainte de vaccinare, există un risc crescut de apariție a unei forme mai grave a bolii dengue care poate duce la spitalizare, dacă sunteți înțepat ulterior de un țânțar infectat cu virusul dengue.

Înainte de administrarea Dengvaxia, medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală va verifica dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați/a fost vreodată infectat cu virusul dengue și vă va informa dacă trebuie efectuat un test.

Înainte să utilizați Dengvaxia, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- aveți/are febră ușoară până la ridicată sau o boală acută. Nu vi se va administra Dengvaxia până când dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu v-ați vindecat.
- ați/a avut orice probleme de sănătate la administrarea unui vaccin. Medicul dumneavoastră va avea în vedere riscurile și beneficiile vaccinării.
- ați/a leșinat în trecut la administrarea unei injecții. Poate apărea senzație de leșin și uneori chiar leșin (mai ales la tineri) după sau chiar înainte de administrarea oricărei injecții cu ac.

### **Călători**

Nu este recomandată vaccinarea dacă nu ați locuit niciodată într-o zonă în care infecția cu virusul dengue apare în mod obișnuit și dacă intenționați să călătoriți doar ocazional într-o zonă în care infecțiile cu virusul dengue apar frecvent.

### **Informații importante despre protecția oferită**

Ca și în cazul altor vaccinuri, este posibil ca Dengvaxia să nu confere protecție tuturor persoanelor vaccinate. Trebuie să continuați să vă protejați de înțepăturile de țânțar chiar și după vaccinare.

După vaccinare, trebuie să vă adresați medicului în cazul în care credeți că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră puteți/ poate avea o infecție cu virusul dengue și apar oricare dintre următoarele simptome: febră ridicată, durere abdominală severă, vărsături persistente, respirație rapidă, sângerări de la nivelul gingiilor, oboseală, neliniște și vărsături cu sânge.

### **Măsuri suplimentare de protecție**

Trebuie să luați măsuri de protecție pentru a preveni înțepăturile de țânțar. Acestea includ utilizarea unor soluții repelente pentru insecte, purtarea unor haine cu rol de protecție și utilizarea plaselor împotriva țânțarilor.

### **Copii de vârstă mai mică**

Vaccinul nu trebuie administrat copiilor cu vârsta mai mică de 6 ani.

### **Dengvaxia împreună cu alte medicamente sau vaccinuri**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte vaccinuri sau medicamente.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele:

- medicamente care afectează mecanismele naturale de apărare a organismului (sistemul imunitar), cum sunt dozele mari de corticosteroizi sau chimioterapia. În acest caz, medicul dumneavoastră vă va administra vaccinul numai la 4 săptămâni după oprirea tratamentului. Acest lucru este necesar din cauza faptului că există posibilitatea ca Dengvaxia să nu acționeze la fel de bine.
- medicamente numite „imunoglobuline” sau produse derivate din sânge care conțin imunoglobuline, cum sunt sângele sau plasma. În acest caz, medicul dumneavoastră nu vă va administra Dengvaxia mai devreme de 6 săptămâni și de preferat timp de 3 luni de la oprirea tratamentului. Acest lucru este necesar din cauza faptului că există posibilitatea ca Dengvaxia să nu acționeze la fel de bine.

Dengvaxia poate fi administrat în același timp cu vaccinurile împotriva difteriei, tetanosului, pertussis sau papilomavirus uman recombinat. Injecțiile cu mai mult de un vaccin în același timp trebuie administrate în locuri de injectare diferite.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu utilizați Dengvaxia dacă dumneavoastră sau fiica dumneavoastră sunteți/este gravidă sau alăptați/alăpțează. Dacă dumneavoastră sau fiica dumneavoastră:

- vă aflați/se află la vârsta fertilă, trebuie să utilizați/utilizeze o metodă eficientă de contracepție pentru a evita sarcina cel puțin o lună după fiecare doză de Dengvaxia administrată.
- credeți că ați/ar putea fi gravidă sau intenționați/intenționează să rămâneți/rămână gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a utiliza Dengvaxia.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dengvaxia are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **Dengvaxia conține fenilalanină, sodiu și sorbitol**

Dengvaxia conține fenilalanină 8 micrograme per fiecare doză de 0,5 ml. Fenilalanina poate fi dăunătoare dacă aveți fenilcetonurie, o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Dengvaxia conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Dengvaxia conține sorbitol 1,76 miligrame per fiecare doză de 0,5 ml.

### 3. Cum să utilizați Dengvaxia

Infecția anterioară cu dengue trebuie confirmată printr-un test, fie documentat în istoricul medical, fie efectuat înainte de vaccinare.

Dengvaxia este administrat de către medicul dumneavoastră sau de către asistenta medicală sub forma unei injecții sub piele (injecție subcutanată) la nivelul brațului. Nu trebuie injectat într-un vas de sânge.

Dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se vor administra 3 injecții a câte 0,5 ml – una la fiecare 6 luni.

- Prima injecție va fi administrată la data aleasă sau programată.
- A doua injecție la interval de 6 luni față de prima injecție.
- A treia injecție la interval de 6 luni față de a doua injecție.

Dengvaxia trebuie utilizat conform recomandărilor oficiale.

**Instrucțiunile pentru pregătirea vaccinului destinate medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății sunt incluse la sfârșitul acestui prospect.**

#### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră omiteți/omite o injecție cu Dengvaxia**

- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră omiteți/omite o injecție, medicul dumneavoastră va decide când să vă/îi administreze injecția omisă. Este important ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să urmați/urmeze recomandările medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale legate de injecțiile următoare.
- Dacă uitați sau nu reușiți să ajungeți la programarea stabilită, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Dengvaxia poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Reacții alergice (anafilactice) grave**

Dacă, după ce ați plecat din cabinetul în care dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi/i s-a administrat o injecție, apare oricare dintre aceste simptome, **adresați-vă imediat unui medic.**

- dificultate la respirație
- colorare în albastru a limbii sau a buzelor
- o erupție trecătoare pe piele
- umflare a feței sau a gâtului
- tensiune arterială cu valori mici, care determină amețeli sau leșin
- senzație bruscă și gravă de rău sau neliniște însoțită de scădere a tensiunii arteriale, determinând amețeli și pierdere a cunoștinței, bătăi rapide ale inimii asociate cu dificultate la respirație.

Aceste semne sau simptome (reacții anafilactice) apar de obicei rapid după administrarea injecției, în timp ce dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vă aflați/se află încă în cabinetul medicului. De asemenea, simptomele pot apărea foarte rar după administrarea oricărui vaccin (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane).

### **Alte reacții grave**

În cazul unor persoane care nu au fost infectate cu virusul dengue înainte de vaccinare, poate exista un risc crescut de apariție a unei boli dengue mai grave, care necesită spitalizare, dacă acele persoane sunt înțepate ulterior de un țânțar infectat cu virusul dengue. Acest risc crescut poate debuta, îndeosebi, în timpul celui de-al treilea an după administrarea primei injecții.

### **Alte reacții adverse**

Următoarele reacții adverse au apărut în timpul studiilor clinice desfășurate la copii, adolescenți și adulți. Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în primele 3 zile de la administrarea unei injecții cu Dengvaxia.

**Foarte frecvente:** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- dureri musculare (mialgii)
- stare generală de rău (indispoziție)
- slăbiciune (astenie)
- reacții la locul injectării: durere și înroșire (eritem)
- febră.

**Frecvente:** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții la locul injectării: vânătăie (hematom), inflamație și mâncărime (prurit).

**Mai puțin frecvente:** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- infecții la nivelul nasului sau gâtului (tractului respirator superior)
- durere sau inflamație a nasului sau gâtului (rinofaringită)
- amețeli
- durere în gât (durere orofaringiană)
- tuse
- greață (senzație de rău)
- vărsături
- erupție trecătoare pe piele (erupție cutanată trecătoare)
- durere la nivelul gâtului
- frisoane
- întărire a pielii la nivelul locului injectării (indurație la nivelul locului de administrare a injecției)
- sângerare la nivelul locului de injectare.

**Foarte rare:** (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- reacții alergice.

### **Reacții adverse suplimentare la adulți:**

**Mai puțin frecvente:** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- inflamație a ganglionilor (limfadenopatie)
- gură uscată
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- senzație de căldură la nivelul locului injectării
- oboseală.

### **Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani inclusiv):**

**Rare:** (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- nas care curge (rinoree)
- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime (urticarie).

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Dengvaxia**

Nu lăsați Dengvaxia la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Dengvaxia după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se ține vaccinul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

După amestecare (reconstituire) cu solventul furnizat, vaccinul trebuie utilizat în decurs de 6 ore dacă este păstrat la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C (adică la frigider) și protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Dengvaxia**

- După reconstituire, o doză (0,5 ml) conține 4,5 - 6,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\* din fiecare serotip al virusului himeric al febrei galbene dengue (1, 2, 3 și 4) (viu, atenuat).  
\* CCID<sub>50</sub>: doză infectantă pentru 50% din culturile celulare.  
\*\* Produs pe linie celulară Vero prin tehnologie ADN recombinant. Acest vaccin conține organisme modificate genetic (OMG).
- Celelalte componente sunt: aminoacizi esențiali inclusiv fenilalanină, aminoacizi neesențiali, clorhidrat de arginină, zaharoză, trehaloză dihidrat, sorbitol (E420), trometamol, uree, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile și acid clorhidric și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

### **Cum arată Dengvaxia și conținutul ambalajului**

Dengvaxia este constituit din pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă. Dengvaxia este furnizat sub formă de pulbere în flacon care conține 5 doze și solvent în flacon care conține 5 doze (2,5 ml). Pulberea și solventul trebuie amestecate împreună înainte de utilizare.

Dengvaxia este disponibil în ambalaje de 5 (flacoane cu vaccin și solvent furnizate în aceeași cutie).

Pulberea este liofilizată, omogenă, de culoare albă, cu retracție posibilă la bază (eventual cu aspect de tort în formă de inel).

Solventul (clorură de sodiu 0,9% soluție) este o soluție limpede, incoloră.

După reconstituirea cu solventul furnizat, Dengvaxia este o soluție limpede, incoloră, care poate conține particule de culoare albă până la translucidă.



Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Franța

Fabricantul:

SANOFI PASTEUR  
Parc Industriel d'Incarville  
27100 Val de Reuil  
Franța

Sau

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

<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> Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	<b>Norge</b> Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
<b>Ελλάδα</b> Sanofi-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 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 (Nothern Ireland)</b> sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Acest prospect a fost revizuit în [{LL/AAAA}].

### Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

---

### Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

- La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor administrate injectabil, tratamentul și supravegherea medicală adecvată trebuie să fie întotdeauna disponibile imediat în cazul apariției unei reacții anafilactice după administrarea Dengvaxia.
- Dengvaxia nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași seringă.
- Dengvaxia nu trebuie administrat prin injectare intravasculară în nicio circumstanță
- Imunizarea trebuie efectuată prin injectare subcutanată (s.c.), de preferat în braț, în regiunea mușchiului deltoid.
- După sau chiar înainte de orice vaccinare, poate apărea sincopă (leșin), ca răspuns psihogen la administrarea unei injecții cu ac. Trebuie luate măsuri pentru a preveni leziunile cauzate de cădere și pentru a gestiona reacțiile sincopale.

### Reconstituirea și manipularea formei farmaceutice de multidoză

Dengvaxia trebuie reconstituit înainte de administrare.

Dengvaxia este reconstituit prin transferul întregii cantități de solvent (soluție de clorură de sodiu 0,9%) furnizat în flaconul care conține 5 doze, prevăzut cu o capsă detașabilă de culoare gri închis, în flaconul care conține 5 doze de pulbere liofilizată, prevăzut cu o capsă detașabilă, de culoare brun mediu, cu ajutorul unei seringi și al unui ac sterile.

1. Se utilizează o seringă și un ac sterile pentru transferul solventului.
2. Se transferă întregul conținut al flaconului care conține solvent (prevăzut cu o capsă detașabilă de culoare gri închis) în flaconul care conține pulberea (prevăzut cu o capsă detașabilă de culoare brun mediu).
3. Se răsuțește ușor până ce pulberea este complet dizolvată.

Suspensia trebuie inspectată vizual înainte de administrare. După reconstituire, Dengvaxia este o soluție limpede, incoloră, care poate conține particule de culoare albă până la translucidă (de natură endogenă).

După dizolvarea completă, o doză de 0,5 ml din suspensia reconstituită este extrasă într-o seringă sterilă. O seringă și un ac noi, sterile trebuie utilizate pentru extragerea fiecăreia dintre cele 5 doze. Dimensiunea recomandată pentru acul utilizat este de 23G sau 25G.

Înainte de administrarea fiecărei injecții, suspensia reconstituită trebuie răsucită ușor încă o dată.

Trebuie evitat contactul cu dezinfectanți, deoarece acest lucru poate determina inactivarea virusurilor din vaccin.

După reconstituirea cu solventul furnizat, Dengvaxia trebuie utilizat în decurs de 6 ore.

Flacoanele utilizate parțial trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C (adică la frigider) și protejate de lumină.

Orice doze de vaccin rămase neutilizate la sfârșitul sesiunii de imunizare sau în decurs de 6 ore după reconstituire trebuie eliminate, oricare dintre aceste situații survine mai întâi.

Un flacon multidoză parțial utilizat trebuie eliminat imediat dacă:

- Nu a fost observată în totalitate extragerea sterilă a dozei.
- Nu au fost utilizate o seringă și un ac noi, sterile pentru reconstituirea sau extragerea fiecăreia dintre dozele anterioare.
- Există orice suspiciune că flaconul parțial utilizat a fost contaminat.
- Există o dovadă vizibilă de contaminare, cum este o modificare a aspectului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.