

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

** CCID₅₀: dose infettante il 50% delle colture cellulari.

Eccipienti con effetto noto

Una dose (0,5 mL) contiene 41 microgrammi di fenilalanina e 9,38 milligrammi di sorbitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

Polvere liofilizzata omogenea bianca con possibile retrazione alla base (possibile impaccamento ad anello).

Il solvente è una soluzione chiara e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bambini e adulti di età compresa fra 6 e 45 anni

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

Dose di richiamo

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

Popolazione pediatrica di età inferiore ai 6 anni

La sicurezza e l'efficacia di Dengvaxia nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Dengvaxia non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 6 anni (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Modo di somministrazione

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

Non somministrare per iniezione endovascolare.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o dopo precedente somministrazione di Dengvaxia o di un vaccino contenente gli stessi componenti.

Soggetti con immunodeficienza cellulo-mediata congenita o acquisita, anche dovuta a terapie immunosoppressive quali chemioterapia o alte dosi di corticosteroidi sistemici (ad es. 20 mg o 2 mg/kg di prednisone per 2 settimane o più) ricevute nelle 4 settimane precedenti la vaccinazione.

Soggetti con infezione da HIV sintomatica o infezione da HIV asintomatica, quando è accompagnata da evidenze di compromissione della funzione immunitaria.

Donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Donne in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Ipersensibilità

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

Lattice

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

Malattia intercorrente

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

Sincope

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

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

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

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

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

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

Popolazioni speciali

Donne in età fertile

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

Viaggiatori

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

Protezione

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

Dengvaxia contiene fenilalanina e sodio.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazione vaccino-farmaco

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

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

Interazione vaccino-vaccino

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

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

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

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

La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Come per altri vaccini vivi attenuati, le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno un mese dopo ogni dose.

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

Non sono stati effettuati studi specifici sulla fertilità.

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni riportate con maggior frequenza sono state cefalea (51%), dolore in sede di iniezione (49%), malessere (41%), mialgia (41%), astenia (32%) e febbre (14%).

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

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$
 Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$
 Raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
 Molto raro: ($< 1/10.000$)

Il profilo di sicurezza presentato nella **Tabella 1** si basa su un'analisi congiunta di studi clinici selezionati e sull'uso commerciale.

Tabella 1: Reazioni avverse da studi clinici e sorveglianza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi Reazioni avverse segnalate	Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni		Adulti di età compresa tra 18 e 45 anni	
	Frequenza		Frequenza	
Infezioni ed infestazioni				
Infezione delle vie respiratorie superiori	Non comune			
Rinofaringite	Raro	Non comune		
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Linfoadenopatia	Nessuno ⁺	Non comune		
Disturbi del sistema immunitario				
Reazioni allergiche comprese le reazioni anafilattiche*	Molto raro			
Patologie del sistema nervoso				
Cefalea	Molto comune			
Capogiri	Raro	Non comune		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Tosse	Raro	Non comune		
Dolore orofaringeo	Raro	Non comune		
Rinorrea	Raro	Nessuno ⁺		
Patologie gastrointestinali				
Vomito	Non comune			
Nausea	Raro	Non comune		
Bocca secca	Nessuno ⁺	Non comune		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Eruzione cutanea	Raro	Non comune		
Orticaria	Raro	Nessuno ⁺		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Mialgia	Molto comune			
Dolore al collo	Raro	Non comune		
Artralgia	Nessuno ⁺	Non comune		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Malessere	Molto comune			

Astenia	Molto comune	
Febbre	Molto comune	Comune
Brividi	Raro	Non comune
Stanchezza	Nessuno ⁺	Non comune
Dolore in sede di iniezione	Molto comune	
Eritema in sede di iniezione	Molto comune	Comune
Tumefazione in sede di iniezione	Comune	
Prurito in sede di iniezione	Non comune	Comune
Indurimento in sede di iniezione	Non comune	
Emorragia in sede di iniezione	Non comune	Raro
Ematoma in sede di iniezione	Non comune	Comune
Calore in sede di iniezione	Nessuno ⁺	Non comune

* Reazioni avverse raccolte da segnalazioni spontanee

+ Non osservato in questa popolazione

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

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

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BX04

Meccanismo d'azione

Dengvaxia contiene virus vivi attenuati. Dopo la somministrazione, i virus si replicano a livello locale e sollecitano gli anticorpi neutralizzanti e le risposte immunitarie cellulo-mediate contro i quattro sierotipi del virus dengue.

Efficacia clinica

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

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

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

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

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

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

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

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

I risultati di efficacia del vaccino (*Vaccine Efficacy*, VE) in base all'endpoint primario (casi di VCD sintomatica verificatisi nel periodo di 25 mesi dopo la prima dose nei soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni (qualsiasi stato sierologico al basale) sono riportati nella **Tabella 2** per gli studi CYD14, CYD15 e CYD23.

Tabella 2: VE contro i casi di VCD sintomatica durante il periodo di 25 mesi dopo la prima dose dovuti a uno qualsiasi dei 4 sierotipi nei soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni (qualsiasi stato sierologico al basale).

	CYD14		CYD15		CYD23		Aggregati CYD14+CYD15		Aggregati* CYD14+CYD15+CY D23	
	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo
Casi/ anni- perso- na	166/1035 2	220/5039	227/2 688 3	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
VE % (IC al 95%)	63.3 (54.9; 70.2)		64.7 (58.7; 69.8)		32.1 (-1.7; 54.4)		64.2 (59.6; 68.4)		62.0 (57.3; 66.2)	

N: numero di soggetti per studio

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

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

IC: intervallo di confidenza.

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

Nei soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni, l'efficacia di Dengvaxia contro i casi di dengue sintomatica virologicamente confermata (VCD) dovuta a uno qualsiasi dei 4 sierotipi è stata dimostrata in tutti e tre gli studi: CYD14, CYD15 e CYD23 (vedere **Tabella 2**).

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

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

I risultati di efficacia del vaccino (VE) in funzione di una analisi esplorativa dei casi di VCD sintomatici verificatisi durante il periodo di 25 mesi dopo la prima dose in soggetti di età compresa tra 6 e 16 anni, sieropositivi al basale, sono riportati nella **Tabella 3** per sottoinsieme di immunogenicità negli studi CYD14, CYD15 e CYD23.

Tabella 3: VE contro i casi di VCD sintomatici durante il periodo di 25 mesi dopo la prima dose dovuti a uno qualsiasi dei 4 sierotipi in soggetti da 6 a 16 anni (sieropositivi alla dengue)

	CYD14		CYD15		CYD23		Aggregati CYD14+CYD15		Aggregati* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo
Casi /anni-persona	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (IC al 95%)	75.6 (49.6; 88.8)		83.7 (62.2; 93.7)		81.6 (-12.6; 98.2)		79.7 (65.7; 87.9)		79.9 (66.9; 87.7)	

N: numero di soggetti per studio

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

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

IC: intervallo di confidenza.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Protezione a lungo termine

Dati limitati suggeriscono una tendenza dell'efficacia a diminuire nel tempo. Durante gli ultimi 2 anni di follow-up (Anno 5 e 6) dopo la dose iniziale, l'efficacia del vaccino contro la VCD sintomatica

(Immunogenicity Subset, pool CYD14+CYD15) è stata del 14,6% (95% CI: -74,7; 58,3) nei soggetti dai 6 ai 16 anni di età precedentemente infettati da virus dengue. La persistenza dell'efficacia può variare in base alle condizioni epidemiologiche.

Immunogenicità

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

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

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

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

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

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

Le GMT al basale e 28 giorni successivi alla terza dose nei soggetti di età compresa fra i 6 e gli 8 anni in CYD14 sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4: Immunogenicità per i soggetti sieropositivi alla dengue di età compresa fra 6 e 8 anni in CYD14 provenienti da aree endemiche

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

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

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

IC: intervallo di confidenza

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

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

Le GMT al basale e 28 giorni successivi alla terza dose nei soggetti di età compresa fra 9 e 16 anni in CYD14 e CYD15 sono riportate nella Tabella 5.

Tabella 5: Immunogenicità per i soggetti sieropositivi alla dengue di età compresa fra 9 e 16 anni in CYD14 e CYD15 da aree endemiche

Studio	N	Sierotipo 1		Sierotipo 2		Sierotipo 3		Sierotipo 4	
		GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)

CYD15	1.048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)
--------------	-------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	----------------------	-------------------

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

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

IC: intervallo di confidenza

CYD14: Indonesia, Malesia, Filippine, Thailandia, Vietnam

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

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

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

Le GMT al basale e 28 giorni dopo la terza dose in soggetti di età compresa fra 18 e 45 anni sono riportate nella Tabella 6.

Tabella 6: Immunogenicità per i soggetti sieropositivi alla dengue di età compresa fra 18 e 45 anni da aree endemiche.

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

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

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

IC: intervallo di confidenza

CYD28: Paese a bassa endemicità

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

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

Persistenza a lungo termine degli anticorpi

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

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

rimane non compreso in termini di meccanismi e implicazioni cliniche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su Dengvaxia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici di sicurezza non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo in base a uno studio di tossicità a dosi ripetute comprendente la valutazione della tolleranza locale, e a un programma di tossicologia della riproduzione e dello sviluppo. Uno studio sulla virulenza a livello neurologico evidenzia che il vaccino CYD per la dengue non è neurotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Amminoacidi essenziali tra cui fenilalanina

Amminoacidi non essenziali

Arginina cloridrato

Saccarosio

Trealosio diidrato

Sorbitolo (E420)

Trometamolo

Urea

Acido idrocloridrico e sodio idrossido per aggiustamento del pH

Solvente:

Cloruro di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C–8°C).

Non congelare.

Conservare nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezioni da 1 o 10.

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

Confezioni da 1 o 10.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Dengvaxia deve essere ricostituito prima della somministrazione.

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

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

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur
14 Espace HenryVallée
69007 Lione
Francia

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

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

EU/1/18/1338/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Dicembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Virus della febbre gialla dengue chimerico di sierotipo 1(vivo, attenuato)*4,5–6,0 log₁₀
CCID₅₀/dose**

Virus della febbre gialla dengue chimerico di sierotipo 2(vivo, attenuato)*4,5–6,0 log₁₀
CCID₅₀/dose**

Virus della febbre gialla dengue chimerico di sierotipo 3(vivo, attenuato)*4,5–6,0 log₁₀
CCID₅₀/dose**

Virus della febbre gialla dengue chimerico di sierotipo 4(vivo, attenuato)*4,5–6,0 log₁₀
CCID₅₀/dose**

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

** CCID₅₀: dose infettante il 50% delle colture cellulari.

Eccipienti con effetto noto

Ogni dose (0,5 mL) contiene 8 microgrammi di fenilalanina e 1,76 milligrammi di sorbitolo

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

Polvere liofilizzata omogenea bianca con possibile retrazione alla base (possibile impaccamento ad anello).

Il solvente è una soluzione limpida e incolore.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bambini e adulti di età compresa fra 6 e 45 anni

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

Dose di richiamo

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

Popolazione pediatrica di età inferiore ai 6 anni

La sicurezza e l'efficacia di Dengvaxia nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Dengvaxia non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 6 anni (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Modo di somministrazione

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

Non somministrare per iniezione endovascolare.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o dopo precedente somministrazione di Dengvaxia o di un vaccino contenente gli stessi componenti.

Soggetti con immunodeficienza cellulo-mediata congenita o acquisita, anche dovuta a terapie immunosoppressive quali chemioterapia o alte dosi di corticosteroidi sistemici (ad es. 20 mg o 2 mg/kg di prednisone per 2 settimane o più) ricevute nelle 4 settimane precedenti la vaccinazione.

Soggetti con infezione da HIV sintomatica o infezione da HIV asintomatica, quando è accompagnata da evidenze di compromissione della funzione immunitaria.

Donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Donne in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Ipersensibilità

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

Malattia intercorrente

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

Sincope

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

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

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

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

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

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

Popolazioni speciali

Donne in età fertile

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

Viaggiatori

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

Protezione

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

Dengvaxia contiene fenilalanina e sodio.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazione vaccino-farmaco

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

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

Interazione vaccino-vaccino

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

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

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

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

La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Come per altri vaccini vivi attenuati, le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno un mese dopo ogni dose.

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

Non sono stati effettuati studi specifici sulla fertilità. Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto nocivo sulla fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni riportate con maggior frequenza sono state cefalea (51%), dolore in sede di iniezione (49%), malessere (41%), mialgia (41%), astenia (32%) e febbre (14%).

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Molto comune: $\geq 1/10$

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

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

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

Molto raro: (<1/10.000)

Il profilo di sicurezza presentato nella **Tabella 1** si basa su un'analisi congiunta di studi clinici selezionati e sull'uso commerciale.

Tabella 1: Reazioni avverse da studi clinici e sorveglianza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi Reazioni avverse segnalate	Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni	Adulti di età compresa tra 18 e 45 anni
	Frequenza	Frequenza
Infezioni ed infestazioni		
Infezione delle vie respiratorie superiori	Non comune	
Rinofaringite	Raro	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Linfoadenopatia	Nessuno ⁺	Non comune
Disturbi del sistema immunitario		
Reazioni allergiche comprese le reazioni anafilattiche*	Molto raro	
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea	Molto comune	
Capogiri	Raro	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Tosse	Raro	Non comune
Dolore orofaringeo	Raro	Non comune
Rinorrea	Raro	Nessuno ⁺
Patologie gastrointestinali		
Vomito	Non comune	
Nausea	Raro	Non comune
Bocca secca	Nessuno ⁺	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea	Raro	Non comune
Orticaria	Raro	Nessuno ⁺
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Mialgia	Molto comune	
Dolore al collo	Raro	Non comune
Artralgia	Nessuno ⁺	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Malessere	Molto comune	
Astenia	Molto comune	
Febbre	Molto comune	Comune
Brividi	Raro	Non comune
Stanchezza	Nessuno ⁺	Non comune

Dolore in sede di iniezione	Molto comune	
Eritema in sede di iniezione	Molto comune	Comune
Tumefazione in sede di iniezione	Comune	
Prurito in sede di iniezione	Non comune	Comune
Indurimento in sede di iniezione	Non comune	
Emorragia in sede di iniezione	Non comune	Raro
Ematoma in sede di iniezione	Non comune	Comune
Calore in sede di iniezione	Nessuno ⁺	Non comune

* Reazioni avverse raccolte da segnalazioni spontanee.

⁺ Non osservato in questa popolazione

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

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

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BX04

Meccanismo d'azione

Dengvaxia contiene virus vivi attenuati. Dopo la somministrazione, i virus si replicano a livello locale e sollecitano gli anticorpi neutralizzanti e le risposte immunitarie cellulo-mediate contro i quattro sierotipi del virus dengue.

Efficacia clinica

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

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

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

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

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

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

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

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

I risultati di efficacia del vaccino (*Vaccine Efficacy*, VE) in base all'endpoint primario (casi di VCD sintomatica verificatisi nel periodo di 25 mesi dopo la prima dose nei soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni (qualsiasi stato sierologico al basale) sono riportati nella **Tabella 2** per gli studi CYD14, CYD15 e CYD23.

Tabella 2: VE contro i casi di VCD sintomatica durante il periodo di 25 mesi dopo la prima dose dovuti a uno qualsiasi dei 4 sierotipi nei soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni (qualsiasi sierostato al basale).

	CYD14		CYD15		CYD23		Aggregati CYD14+CYD15		Aggregati* CYD14+CYD15+CYD23	
	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo
Casi/ anni- persona	166/10352	220/5039	227/2688 3	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	4455/41571	651/20427
VE % (IC al 95%)	63.3 (54.9; 70.2)		64.7 (58.7; 69.8)		32.1 (-1.7; 54.4)		64.2 (59.6; 68.4)		62.0 (57.3; 66.2)	

N: numero di soggetti per studio

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

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

IC: intervallo di confidenza.

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

Nei soggetti di età compresa fra 6 e 16 anni, l'efficacia di Dengvaxia contro i casi di dengue sintomatica virologicamente confermata (VCD) dovuta a uno qualsiasi dei 4 sierotipi è stata dimostrata in tutti e tre gli studi: CYD14, CYD15 e CYD23 (vedere **Tabella 2**).

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

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

I risultati di efficacia del vaccino (VE) in funzione di una analisi esplorativa dei casi di VCD sintomatici verificatisi durante il periodo di 25 mesi dopo la prima dose in soggetti di età compresa tra 6 e 16 anni, sieropositivi al basale, sono riportati nella **Tabella 3** per sottoinsieme di immunogenicità negli studi CYD14, CYD15 e CYD23.

Tabella 3: VE contro i casi di VCD sintomatici durante il periodo di 25 mesi dopo la prima dose dovuti a uno qualsiasi dei 4 sierotipi in soggetti da 6 a 16 anni (sieropositivi alla dengue)

	CYD14		CYD15		CYD23		Aggregati CYD14+CYD15		Aggregati* CYD14+CYD15+ CYD23	
	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo	Gruppo del vaccino	Gruppo di controllo
Casi /anni-persona	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
VE % (IC al 95%)	75.6 (49.6; 88.8)		83.7 (62.2; 93.7)		81.6 (-12.6; 98.2)		79.7 (65.7; 87.9)		79.9 (66.9; 87.7)	

N: numero di soggetti per studio

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

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

IC: intervallo di confidenza.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Protezione a lungo termine

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

Immunogenicità

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

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

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

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

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

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

Le GMT al basale e 28 giorni successivi alla terza dose nei soggetti di età compresa fra 6 e 8 anni in CYD14 sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4: Immunogenicità per i soggetti sieropositivi alla dengue di età compresa fra 6 e 8 anni in CYD14 provenienti da aree endemiche

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

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

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

IC: intervallo di confidenza

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

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

Le GMT al basale e 28 giorni successivi alla terza dose nei soggetti di età compresa fra 9 e 16 anni in CYD14 e in CYD15 sono riportate nella Tabella 5.

Tabella 5: Immunogenicità per i soggetti sieropositivi alla dengue di età compresa fra 9 e 16 anni in CYD14 e in CYD15 da da aree endemiche

Studio	N	Sierotipo 1		Sierotipo 2		Sierotipo 3		Sierotipo 4	
		GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)	GMT pre-iniezione 1 (IC al 95%)	GMT post-iniezione 3 (IC al 95%)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)
CYD15	1.048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)

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

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

IC: intervallo di confidenza

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

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

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

Le GMT al basale e 28 giorni dopo la terza dose in soggetti di età compresa fra 18 e 45 anni sono riportate nella Tabella 6.

Tabella 6: Immunogenicità per i soggetti sieropositivi alla dengue di età compresa fra 18 e 45 anni da aree endemiche

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

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

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

IC: intervallo di confidenza

CYD28: Paese a bassa endemicità

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

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

Persistenza a lungo termine degli anticorpi

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su Dengvaxia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo in base a uno studio di tossicità a dosi ripetute comprendente la valutazione della tolleranza locale, e a un programma di tossicologia della riproduzione e dello sviluppo. Uno studio sulla virulenza a livello neurologico evidenzia che il vaccino CYD per la dengue non è neurotossico.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Amminoacidi essenziali tra cui fenilalanina

Amminoacidi non essenziali

Arginina cloridrato

Saccarosio

Trealosio diidrato

Sorbitolo (E420)

Trometamolo

Urea

Acido idrocloridrico e idrossido di sodio per aggiustamento del pH

Solvente:

cloruro di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezione da 5.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Dengvaxia deve essere ricostituito prima della somministrazione.

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

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

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

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

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

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

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

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

Un flaconcino multidose utilizzato parzialmente va eliminato immediatamente se:

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

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur
4 Espace Henry Vallée
69007 Lione
Francia

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

EU/1/18/1338/005

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Dicembre 2018

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ANNEX II

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

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

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

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

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

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

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica

• **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

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

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

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

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

- Materiale educativo per il medico

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

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

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

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