

DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar DENG VAXIA de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para DENG VAXIA.

DENG VAXIA® (vacuna tetravalente contra el dengue, con virus vivo)

Suspensión para inyección subcutánea

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2019

INDICACIONES Y USO

DENG VAXIA es una vacuna indicada para la prevención de la enfermedad del dengue causada por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue. DENG VAXIA está aprobada para su uso en personas de 9 a 16 años con infección previa de dengue confirmada por laboratorio y que viven en zonas endémicas.

Limitaciones de uso:

- DENG VAXIA no está aprobado para su uso en personas no infectadas previamente por ningún serotipo del virus del dengue ni en personas de quienes se desconozca esta información. Aquellos no infectados previamente tienen un mayor riesgo de enfermedad grave del dengue cuando se vacunan y posteriormente se infectan con el virus del dengue. (5.1) La infección previa por el virus del dengue se puede evaluar mediante un registro médico de una infección previa confirmada por laboratorio o una prueba serológica antes de la vacunación. (1)
- La seguridad y la efectividad de DENG VAXIA no se han establecido en personas que viven en áreas no endémicas del dengue que viajan a áreas endémicas del dengue. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Tres dosis (0.5 ml cada una) con 6 meses de diferencia (en los meses 0, 6 y 12). (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIÓN

Suspensión para inyección (0.5 ml) suministrada como polvo liofilizado para reconstituir con el diluyente suministrado. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de reacción alérgica grave a una dosis previa de DENG VAXIA o a cualquier componente de DENG VAXIA. (4.1)
- Personas inmunocomprometidas. (4.2)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- En personas no infectadas previamente por el virus del dengue, puede producirse un aumento del riesgo de enfermedad grave del dengue después de la vacunación con DENG VAXIA y la posterior infección con cualquier serotipo del virus del dengue. (5.1)
- No hay ninguna prueba aprobada por la FDA disponible para determinar una infección previa por dengue. (5.1)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a Dengvaxia informadas con mayor frecuencia, independientemente del estado serológico del dengue antes de la vacunación, fueron dolor de cabeza (40 %), dolor en el lugar de la inyección (32 %), malestar general (25 %), astenia (25 %) y mialgia (29 %). (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS PRESUNTAS, comuníquese con el Departamento de Farmacovigilancia de Sanofi Pasteur Inc., Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370, al 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) o VAERS al 1-800-822-7967 o <http://vaers.hhs.gov>.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Pueden darse resultados negativos falsos a la prueba de derivado proteico purificado de la tuberculina (PPD) en el plazo de 1 mes después de la vacunación con DENG VAXIA. (7.3)

Consulte la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE en la Sección 17

Revisado: 08/2019

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis
- 2.2 Preparación
- 2.3 Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIÓN

4 CONTRAINDICACIONES

- 4.1 Hipersensibilidad
- 4.2 Personas inmunocomprometidas

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Aumento del riesgo de enfermedad del dengue grave después de DENG VAXIA en personas no infectadas previamente con el virus del dengue
- 5.2 Tratamiento de reacciones alérgicas agudas
- 5.3 Limitaciones de la efectividad de la vacuna
- 5.4 Síncope

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Datos de la experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Administración concomitante con otras vacunas

- 7.2 Tratamientos inmunosupresores

- 7.3 Interacciones farmacológicas/de análisis de laboratorio

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Eficacia

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Suministro
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

DENG VAXIA® (vacuna tetravalente contra el dengue, con virus vivo) es una vacuna indicada para la prevención de la enfermedad del dengue causada por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue. DENG VAXIA está aprobada para su uso en personas de 9 a 16 años con infección previa de dengue confirmada por laboratorio y que viven en zonas endémicas.

Limitaciones de uso

- DENG VAXIA no está aprobado para su uso en personas no infectadas previamente por ningún serotipo del virus del dengue ni en personas de quienes se desconozca esta información. Aquellos no infectados previamente tienen un mayor riesgo de

enfermedad grave del dengue cuando se vacunan y posteriormente se infectan con el virus del dengue. [Consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. La infección previa por el virus del dengue se puede evaluar mediante un registro médico de una infección previa confirmada por laboratorio o una prueba serológica antes de la vacunación.

- La seguridad y la efectividad de DENG VAXIA no se han establecido en personas que viven en áreas no endémicas del dengue que viajan a áreas endémicas del dengue.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para uso subcutáneo únicamente.

2.1 Dosis

Tres dosis (0.5 ml cada una) con 6 meses de diferencia (en los meses 0, 6 y 12).

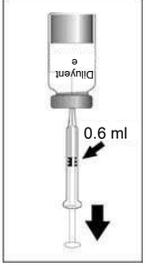
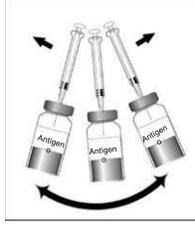
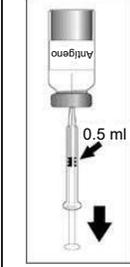
2.2 Preparación

El envase contiene un vial de antígeno de vacuna liofilizado y un vial de diluyente de

solución salina (NaCl al 0.4 %).

Después de retirar las tapas "flip-off", limpie el antígeno de la vacuna liofilizada y los tapones de los viales de diluyente con un germicida adecuado. No retire los tapones del vial ni los sellos metálicos que los sujetan en su lugar.

Para reconstituir DENG VAXIA, use una aguja y jeringa estériles para extraer 0.6 ml del vial de diluyente e inyectarlo en el vial del antígeno de la vacuna liofilizada. Agite el vial suavemente. No es necesario cambiar las agujas en el lapso en que retira la vacuna del vial y la inyecta al receptor, a menos que la aguja esté dañada o contaminada.

			
Figura 1 Inserte la aguja de la jeringa a través del tapón del vial de diluyente y extraiga 0.6 ml de contenido líquido.	Figura 2 Inserte la aguja de la jeringa a través del tapón del vial del antígeno de la vacuna liofilizada e inyecte el líquido en el vial.	Figura 3 Agite el vial suavemente. La aguja de la jeringa no se retira mientras se agita el vial.	Figura 4 Después de la reconstitución, extraer 0.5 ml. DENG VAXIA debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución.

Después de la reconstitución, la suspensión es incolora y puede desarrollar cantidades mínimas de partículas proteínicas endógenas blancas a translúcidas. [Consulte Descripción (11)].

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas o cambio de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Deseche el vial si la solución es turbia o contiene partículas que no sean cantidades vestigiales de partículas blancas a translúcidas.

Deseche la vacuna reconstituida si no se usa dentro de los 30 minutos. [Consulte Suministro/Almacenamiento y manipulación (16.2)].

DENG VAXIA no debe mezclarse en la misma jeringa con otros medicamentos parenterales.

2.3 Administración

Después de la reconstitución, extraiga 0.5 ml de DENG VAXIA y administre por vía subcutánea inmediatamente o almacénala refrigerada a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) y utilícela en un plazo de 30 minutos. No administrar DENG VAXIA mediante inyección intramuscular.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIÓN

DENG VAXIA es una suspensión para inyección (suministrada como polvo liofilizado para reconstituir con el diluyente suministrado, NaCl al 0.4 %). Una dosis única, después de la reconstitución, es de 0.5 ml.

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Hipersensibilidad

No administre DENG VAXIA a personas con antecedentes de reacción alérgica grave a una dosis previa de DENG VAXIA o a cualquier componente de DENG VAXIA. [Consulte

Descripción (11)].

4.2 Personas inmunocomprometidas

No administre DENG VAXIA a personas con inmunodeficiencia grave o inmunosupresión debido a una enfermedad o terapia.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento del riesgo de enfermedad del dengue grave después de DENG VAXIA en personas no infectadas previamente con el virus del dengue

En personas no vacunadas, las primeras infecciones por dengue rara vez causan dengue grave, mientras que las segundas infecciones por dengue con un serotipo diferente se asocian con un aumento del riesgo de dengue grave. La administración de DENG VAXIA a personas no infectadas previamente por el virus del dengue se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad del dengue grave cuando la persona vacunada posteriormente se infecta con cualquier serotipo del virus del dengue. Por lo tanto, los profesionales de la salud deben evaluar a las personas para detectar infección previa por dengue con el fin de evitar vacunar a las personas que no han sido infectadas previamente por el virus del dengue.

La infección previa por el virus del dengue se puede evaluar mediante un registro médico de una infección confirmada por laboratorio o una prueba serológica antes de la vacunación. No hay ninguna prueba aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) disponible para determinar una infección previa por dengue. Las pruebas disponibles no aprobadas por la FDA pueden arrojar resultados positivos falsos (por ejemplo, debido a la reactividad cruzada con otros flavivirus).

5.2 Tratamiento de reacciones alérgicas agudas

DENG VAXIA puede causar reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia. Debe haber disponibilidad de tratamiento médico y supervisión adecuados después de la administración de DENG VAXIA.

5.3 Limitaciones de la efectividad de la vacuna

La vacunación con DENG VAXIA puede no proteger a todas las personas. Se recomienda continuar con las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquito después de la vacunación.

5.4 Síncope

Puede ocurrir un síncope (desmayo) después o incluso antes de la vacunación con DENG VAXIA como respuesta psicógena a la inyección con una aguja. Se deben implementar procedimientos para prevenir lesiones causadas por una caída y para manejar las reacciones de tipo síncope.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna y, posiblemente, no reflejen las tasas observadas en la práctica. La seguridad de DENG VAXIA en sujetos de 9 a 16 años se evaluó en 9 ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y multicéntricos. En estos estudios, un total de 19,102 sujetos de 9 a 16 años de edad recibieron al menos una dosis de DENG VAXIA y 9,484 recibieron placebo (cloruro de sodio al 0.9 %). En general, el 50.9 % de los participantes del ensayo que recibieron DENG VAXIA o placebo eran mujeres. Los grupos raciales se informaron como 18.9 % de asiáticos, 13 % de indígenas de los EE. UU. o nativos de Alaska, 6.4 % de caucásicos, 2.6 % de negros y 59.1 % otros. En el estudio más grande (Estudio 1, NCT01374516; N = 20,869) realizado en cuatro países latinoamericanos y Puerto Rico, la mayoría de los sujetos (99.9 %) informaron origen étnico hispano. Todos los estudios inscribieron sujetos independientemente de la evidencia de infección previa por dengue.

Reacciones adversas declaradas

En un ensayo multicéntrico, ciego para el observador, aleatorizado (2:1), controlado con placebo y realizado en cuatro países de América Latina y Puerto Rico (Estudio 1, NCT01374516), se reclutaron 2,000 sujetos (entre un total de 20,869 sujetos) durante los primeros 2 meses de inscripción para la inclusión en el subconjunto de reactividad. Las reacciones adversas declaradas se registraron diariamente durante 14 días después de cada vacunación.

En la Tabla 1, se presentan la frecuencia y la gravedad de las reacciones en el lugar de la inyección declaradas, informadas en el plazo de 7 días y las reacciones adversas sistémicas informadas en el plazo de 14 días después de recibir DENG VAXIA o placebo.

Tabla 1: Porcentajes de sujetos con reacciones en el lugar de la inyección declaradas dentro de los 7 días y reacciones adversas sistémicas dentro de los 14 días posteriores a la administración de cada dosis de DENG VAXIA o placebo en niños y adolescentes de 9 a 16 años de edad en el Estudio 1

		Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
		Dengvaxia % N = 1,264 – 1,326	Placebo % N = 635 - 657	Dengvaxia % N = 1,228 – 1,298	Placebo % N = 594 - 639	Dengvaxia % N = 1,215 – 1,279	Placebo % N = 597 - 631
Reacciones en el lugar de la inyección							
Dolor[†]	Cualquier grado 3	32.4	26.3	25.6	16.4	22.5	16.5
		0.8	0.9	0.5	0.0	0.9	0.3
Eritema[†]	Cualquier grado 3	4.1	4.7	1.9	1.7	1.5	1.6
		0.0	0.2	<0.1	0.0	0.0	0.0
Hinchazón[†]	Cualquier grado 3	3.5	2.7	1.9	0.9	1.6	1.3
		0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
Reacciones adversas sistémicas							
Astenia[‡]	Cualquier grado 3	24.6	22.5	17.8	16.4	16.3	17.4
		2.7	2.6	1.8	1.1	1.3	1.3
Fiebre[§]	Cualquier grado 3	6.8	6.6	5.9	7.1	7.3	8.7
		1.7	1.1	0.8	1.2	1.1	0.8
Dolor de cabeza[‡]	Cualquier grado 3	39.9	41.6	29.8	28.5	29.6	25.0
		5.1	4.1	2.1	2.3	2.6	1.9

Tabla 1: Porcentajes de sujetos con reacciones en el lugar de la inyección declaradas dentro de los 7 días y reacciones adversas sistémicas dentro de los 14 días posteriores a la administración de cada dosis de DENG VAXIA o placebo en niños y adolescentes de 9 a 16 años de edad en el Estudio 1 (continuación)

		Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
		Dengvaxia % N = 1,264 – 1,326	Placebo % N = 635 - 657	Dengvaxia % N = 1,228 – 1,298	Placebo % N = 594 – 639	Dengvaxia % N = 1,215 – 1,279	Placebo % N = 597 - 631
Malestar general†	Cualquier grado 3	24.5	25.9	20.8	16.6	19.3	15.2
		2.4	2.3	1.3	1.3	1.4	1.1
Mialgia‡	Cualquier grado 3	29.2	27.4	21.0	15.8	20.0	18.4
		2.2	1.5	1.6	0.8	1.5	0.8

N: intervalo de cantidad de sujetos con datos disponibles para los criterios de valoración especificados

Estudio 1, NCT01374516

Placebo: cloruro de sodio al 0.9 %

*Para sujetos de 9 a 11 años de edad, grado 3: incapacitante, incapaz de realizar las actividades habituales. *Para sujetos de 12 a 16 años de edad, grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

†Para sujetos de 9 a 11 años de edad, grado 3: ≥50 mm. Para sujetos de 12 a 16 años de edad, grado 3: >100 mm.

‡Para todos los sujetos, grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

§Para todos los sujetos, cualquier fiebre: ≥38.0 °C. Grado 3: ≥39.0 °C.

Reacciones adversas no graves declaradas de forma espontánea

En el Estudio 1, el 1.2 % de los sujetos en el grupo de DENG VAXIA (16/1,333) y 0.8 % de los sujetos en el grupo de placebo (5/664) informaron al menos 1 reacción adversa no grave declarada de forma espontánea en los 28 días posteriores a cualquier dosis.

En este estudio, el 0.7 % de los sujetos en el grupo de DENG VAXIA y el 0.5 % en el grupo de placebo informaron al menos una reacción adversa no grave declarada de forma espontánea en el lugar de la inyección. Las reacciones adversas no graves declaradas de forma espontánea fueron dolor en el lugar de la inyección, hematoma, prurito y anestesia en el grupo de la vacuna, y dolor e induración en el grupo de control.

En este estudio, el 0.5 % de los sujetos en el grupo de DENG VAXIA y el 0.3 % en el grupo de placebo informaron al menos una reacción adversa sistémica no grave declarada de forma espontánea. Las reacciones adversas sistémicas no graves declaradas de forma espontánea fueron malestar general, dolor abdominal, vómitos, disnea, eritema generalizado, vértigo, crisis asmática y urticaria en el grupo de la vacuna, y prurito y linfadenitis en el grupo de control.

La mayoría de las reacciones adversas no graves declaradas de forma espontánea comenzaron en el plazo de los primeros 3 días de cualquier inyección y se resolvieron en el plazo de 3 días o menos.

Un total de 2 sujetos (un sujeto con crisis asmática y urticaria que se produjo el día de la primera dosis y un sujeto con malestar general que se produjo 20 días después de la primera dosis) en el grupo de DENG VAXIA (0.2 %) y ninguno en el grupo de placebo informaron reacciones adversas no graves de grado 3 declaradas de forma espontánea (significativas; impiden la actividad diaria).

Dengue grave después de la vacunación con DENG VAXIA y posterior infección por dengue

Se monitoreó a los sujetos para detectar dengue grave desde el Día 0 (día de la primera vacunación del estudio) hasta el Mes 60 a 72 (después de la primera vacunación del estudio) en tres ensayos multicéntricos, ciego para el observador, aleatorizados (2:1), controlados con placebo y realizados en América Latina y Puerto Rico (Estudio 1, NCT01374516) y la región de Asia-Pacífico (Estudio 2, NCT01373281; Estudio 3, NCT00842530). Un subconjunto de 3,203 sujetos (80.1 %) inscritos en el Estudio 3 volvió a otorgar su consentimiento para participar en un estudio de extensión para evaluar la seguridad de DENG VAXIA durante 72 meses (Estudio 4, NCT01983553). Un total de 18,265 niños y adolescentes de 9 a 16 años de edad inscritos en estos ensayos recibieron al menos una dosis de DENG VAXIA. En la Tabla 2, se presentan las incidencias y los cocientes de riesgo del dengue grave desde el Mes 13 hasta el Mes 60 a 72 después de la vacunación con DENG VAXIA o placebo en niños y adolescentes de 9 a 16 años de edad, por estado serológico inicial del dengue. En personas no infectadas previamente por el virus del dengue, se observó un aumento del riesgo de enfermedad grave del dengue después de la vacunación con DENG VAXIA y la posterior infección con cualquier serotipo del virus del dengue. [Consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Tabla 2: Cantidad de eventos e incidencia de dengue grave* desde el Mes 13 hasta el Mes 60 a 72† en niños de 9 a 16 años de edad, por estado de infección previa por dengue, en los Estudios 1, 2, 3 y 4

Estado de infección por dengue en el Mes 13‡	DENG VAXIA n (incidencia§, %)	Placebo n (incidencia§, %)	Cociente de riesgos del dengue grave (IC del 95 %)
Infección previa por dengue (seropositivo para dengue en el Mes 13)	10 (0.068)	27 (0.401)	0.18 (0.09; 0.37)

Tabla 2: Cantidad de eventos e incidencia de dengue grave* desde el Mes 13 hasta el Mes 60 a 72† en niños de 9 a 16 años de edad, por estado de infección previa por dengue, en los Estudios 1, 2, 3 y 4 (continuación)

Estado de infección por dengue en el Mes 13‡	DENG VAXIA n (incidencia§, %)	Placebo n (incidencia§, %)	Cociente de riesgos del dengue grave (IC del 95 %)
Sin infección previa por dengue (Dengue seronegativo en el Mes 13)	12 (0.380)	1 (0.069)	6.25 (0.81; 48.32)

n = cantidad de sujetos con casos graves de dengue

IC = intervalo de confianza

Estudio 1, NCT01374516; Estudio 2, NCT01373281; Estudio 3, NCT00842530; Estudio 4, NCT01983553

* Dengue grave según la definición del Comité Independiente de Monitoreo de Datos (IDMC): Fiebre del dengue comprobada (2 días de fiebre + confirmación virológica) más uno de los siguientes: (a) recuento plaquetario de ≤100,000/μl y sangrado más extravasación plasmática (derrame en la radiografía de tórax [CXR] o ascitis clínicamente evidente, incluidos procedimientos de diagnóstico por imágenes o hematocrito ≥20 % por encima del nivel de recuperación inicial o estándar para la edad si solo se obtiene una lectura); (b) choque; (c) hemorragia (que requiere transfusión de sangre); (d) encefalopatía; (e) insuficiencia hepática; (f) deterioro de la función renal; (g) miocarditis, pericarditis o insuficiencia cardíaca clínica.

†El período de seguimiento correspondió a un mínimo de 60 meses para el Estudio 1, un mínimo de 63 meses para el Estudio 2 y 72 meses para la combinación del Estudio 3 y su extensión, Estudio 4.

‡En función del ELISA de IgG antiNS1 del dengue medido en el Mes 13 desde la primera vacunación (seropositivo para dengue = ≥9 EU/ml).

§ Incidencia acumulada durante 4 años a partir de 13 meses después de la primera vacunación.

Eventos adversos graves no mortales

En los 9 estudios realizados entre los sujetos de 9 a 16 años de edad (NCT 01374516, NCT01373281, NCT00842530, NCT00993447, NCT00875524, NCT00788151, NCT00880893, NCT01187433, NCT01254422), se monitoreó a los sujetos para detectar eventos adversos graves (EAG) durante al menos 6 meses después de la última dosis de DENG VAXIA.

Las proporciones de sujetos que informaron al menos 1 EAG no mortal en el plazo de 28 días después de cualquier dosis fueron del 0.6 % (123/19,102) en el grupo de DENG VAXIA y del 0.8 % (73/9,484) en el grupo de placebo. Los siguientes eventos se consideraron relacionados con DENG VAXIA: ataque de asma (día de la Dosis 1), urticaria (día de la Dosis 2) y convulsión (día de la Dosis 1).

Las proporciones de sujetos que informaron al menos 1 EAG no mortal después de 28 días y hasta 6 meses después de cualquier dosis fueron similares en los 2 grupos: 2.8 % (534/19,102) en el grupo de DENG VAXIA y 3.2 % (307/9,484) en el grupo de placebo. Ninguno de estos EAG se consideró relacionado con la vacunación.

Muertes

Desde la primera dosis administrada hasta el Mes 72, se informaron 51 muertes* (0.3 %) para los sujetos que recibieron DENG VAXIA y 26 muertes (0.3 %) para los sujetos que recibieron placebo en los 9 estudios que se llevaron a cabo entre sujetos de 9 a 16 años de edad. Ninguna de las muertes se consideró relacionada con la vacunación. Las causas de muerte entre los sujetos fueron congruentes con las informadas generalmente en las poblaciones de niños y adolescentes.

6.2 Datos de la experiencia posterior a la comercialización

Además de los eventos informados en ensayos clínicos para DENG VAXIA, los siguientes eventos adversos se informaron espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación. Dado que estos eventos fueron informados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Los siguientes eventos adversos se incluyeron en función de uno o más de los siguientes factores: gravedad, frecuencia de los informes o solidez de la evidencia de una relación causal con DENG VAXIA.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilácticas.

Infecciones e infestaciones

Infección grave por dengue, incluso hospitalización y muerte, en personas para quienes se desconocía el estado de infección por dengue antes de la vacunación y que posteriormente se infectaron con dengue después de la vacunación.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Administración concomitante con otras vacunas

No hay datos disponibles para establecer la seguridad e inmunogenicidad de la administración concomitante de DENG VAXIA con las vacunas recomendadas para adolescentes.

7.2 Tratamientos inmunosupresores

Las terapias inmunosupresoras, que incluyen irradiación, antimetabolitos, agentes alquilantes, fármacos citotóxicos y corticoesteroides (usados en dosis mayores que las dosis fisiológicas), pueden reducir la respuesta inmunitaria a DENG VAXIA.

7.3 Interacciones farmacológicas/de análisis de laboratorio

DENG VAXIA puede causar depresión temporal de la sensibilidad de la prueba de derivado proteínico purificado de la tuberculina (PPD), lo que da lugar a resultados falsos negativos. La prueba de tuberculina debe realizarse antes de administrar DENG VAXIA o al menos 1 mes después de la vacunación con DENG VAXIA.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición en el embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los desenlaces de los embarazos en mujeres expuestas a DENG VAXIA durante el embarazo. Se recomienda a las mujeres que reciben DENG VAXIA durante el embarazo que se comuniquen directamente con Sanofi Pasteur, Inc. o que se comuniquen con su profesional de la salud al 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) para inscribirse u obtener información sobre el registro.

Resumen del riesgo

Todos los embarazos tienen un riesgo de defectos de nacimiento, de pérdida o de otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimientos importantes y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

No se han realizado estudios específicos de DENG VAXIA en mujeres embarazadas. Se informó un número limitado de casos de exposición involuntaria durante el embarazo en estudios clínicos. Se han observado desenlaces de embarazos adversos aislados (por ejemplo, mortinato, muerte intrauterina, aborto espontáneo, embarazo anembrionado) para estos embarazos expuestos, con frecuencia y naturaleza similares en las personas vacunadas en comparación con el grupo de control, y con factores de riesgo identificados para todos los casos. Los datos disponibles en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar los efectos de DENG VAXIA en el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto y el desarrollo posnatal.

En dos estudios de toxicidad del desarrollo, se evaluó el efecto de DENG VAXIA en el desarrollo embrionario y posnatal en conejas y ratonas preñadas. Se realizó un estudio de toxicidad del desarrollo en conejas que recibieron una dosis infecciosa de cultivo celular de $5 \log_{10} 50\%$ (CCID₅₀) de DENG VAXIA (dosis humana completa que osciló entre $4.5 \log_{10}$ a $6.0 \log_{10}$ CCID₅₀) mediante inyección intravenosa antes del apareamiento y durante la gestación. El estudio no reveló evidencia de daño al feto debido a DENG VAXIA. En otro estudio, se administró a ratones hembra una dosis única de $5 \log_{10}$ CCID₅₀, $6.5 \log_{10}$ CCID₅₀ (alrededor de 3 veces la dosis más alta en seres humanos) u $8 \log_{10}$ CCID₅₀ (alrededor de 100 veces la dosis más alta en seres humanos) de DENG VAXIA mediante inyección intravenosa durante la gestación. Se observaron toxicidades fetales con dosis tóxicas para la madre. [Consulte Datos en animales (8.1)].

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o embrionario asociado con la enfermedad

Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de padecer complicaciones asociadas con la infección por dengue en comparación con las mujeres no embarazadas. Las mujeres embarazadas con dengue pueden tener un mayor riesgo de tener desenlaces adversos del embarazo, que incluyen trabajo de parto y parto prematuros. Se ha informado transmisión vertical del virus del dengue de madres con viremia al momento del parto a sus bebés.

Reacciones adversas fetales/neonatales

La viremia de la vacuna puede ocurrir de 7 a 14 días después de la vacunación con una duración de <7 días [Consulte Farmacocinética (12.3)]. Se desconoce el potencial de transmisión del virus de la vacuna de la madre al bebé.

Datos en animales

En dos estudios de toxicidad del desarrollo, se evaluó el efecto de DENG VAXIA en el desarrollo embrionario y posnatal en conejas y ratonas preñadas.

Las conejas recibieron una dosis completa en seres humanos [0.5 ml ($5 \log_{10}$ CCID₅₀/animal/ocasión)] de DENG VAXIA mediante inyección intravenosa 30 y 10 días antes del apareamiento y en los Días 6, 12 y 27 durante la gestación. En este estudio, no se informaron malformaciones ni variaciones fetales relacionadas con la vacuna ni efectos adversos en la fertilidad femenina o el desarrollo previo al destete. Las ratonas preñadas recibieron una dosis única de $5 \log_{10}$ CCID₅₀ (dosis humana completa que osciló entre $4.5 \log_{10}$ a $6.0 \log_{10}$ CCID₅₀), $6.5 \log_{10}$ CCID₅₀ (alrededor de 3 veces la dosis más alta en seres

humanos) u $8 \log_{10}$ CCID₅₀ (alrededor de 100 veces la dosis más alta en seres humanos) de DENG VAXIA mediante inyección intravenosa en el Día 6, 9 o 12 de gestación. Con dosis de $6.5 \log_{10}$ CCID₅₀, $8 \log_{10}$ CCID₅₀ de DENG VAXIA, se observó toxicidad materna que se asoció con un aumento de la pérdida posterior a la implantación y en dosis de $8 \log_{10}$ CCID₅₀ con reducción del peso corporal fetal. Se desconoce la importancia de esta observación para los seres humanos, especialmente teniendo en cuenta la vía de administración diferente (la vía de administración en seres humanos es subcutánea) y los niveles de dosis que excedieron la dosis humana prevista. No se observaron malformaciones fetales relacionadas con la vacuna ni otras evidencias de teratogénesis en este estudio.

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No se dispone de datos en seres humanos para evaluar el impacto de DENG VAXIA en la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el lactante. Se deben tener en cuenta los beneficios de desarrollo y salud de la lactancia natural, así como la necesidad clínica de DENG VAXIA de la madre y cualquier posible efecto adverso de este o de la afección materna preexistente en el lactante. En el caso de las vacunas preventivas, la afección preexistente es la susceptibilidad a la enfermedad que previene la vacuna. Un estudio de lactancia en el que ratones hembra recibieron una dosis única de DENG VAXIA el Día 14 de lactancia no mostró presencia de DENG VAXIA en la leche materna.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o embrionario asociado con la enfermedad

Se ha informado transmisión vertical del virus del dengue, incluso posiblemente a través de la leche materna.

Reacciones adversas fetales/neonatales

La viremia de la vacuna puede ocurrir de 7 a 14 días después de la vacunación con una duración de <7 días. [Consulte Farmacocinética (12.3)]. Se desconoce el potencial de transmisión del virus de la vacuna de la madre al bebé a través de la leche materna.

Datos en animales

En un estudio de toxicidad del desarrollo en el que se administró a ratones hembra una inyección única de $5 \log_{10}$ CCID₅₀ (dosis humana completa que osciló entre $4.5 \log_{10}$ a $6.0 \log_{10}$ CCID₅₀), $6.5 \log_{10}$ CCID₅₀ u $8 \log_{10}$ CCID₅₀ de DENG VAXIA mediante inyección intravenosa en el Día 14 de lactancia, no se mostró la presencia de DENG VAXIA en la leche materna en ratonas cuando se midió 24 horas después de la administración de la vacuna.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de DENG VAXIA en niños menores de 9 años.

8.5 Uso geriátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de DENG VAXIA en adultos mayores de 65 años.

11 DESCRIPCIÓN

DENG VAXIA (vacuna viva tetravalente contra el dengue) es una suspensión estéril para inyección subcutánea. DENG VAXIA se suministra como un vial de antígeno de vacuna liofilizado, que debe reconstituirse al momento del uso con 0.6 ml del vial de diluyente adjunto (cloruro de sodio al 0.4 %). Después de la reconstitución, DENG VAXIA es una suspensión transparente e incolora (puede haber cantidades vestigiales de partículas proteináceas blancas a traslúcidas). [Consulte Dosis y administración (2.3)].

Después de la reconstitución, cada dosis de 0.5 ml de DENG VAXIA contiene de 4.5 a 6.0 \log_{10} CCID₅₀ de cada uno de los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus quimérico del dengue/ fiebre amarilla (CYD). Cada dosis de 0.5 ml está formulada para contener 2 mg de cloruro de sodio y los siguientes ingredientes como estabilizadores: 0.56 mg de aminoácidos esenciales (incluso L-fenilalanina), 0.2 mg de aminoácidos no esenciales, 2.5 mg de clorhidrato de L-arginina, 18.75 mg de sacarosa, 13.75 mg de dihidrato de D-trehalosa, 9.38 mg de D-sorbitol, 0.18 mg de trometamol y 0.63 mg de urea.

Cada uno de los cuatro virus CYD (CYD-1, CYD-2, CYD-3 y CYD-4) en DENG VAXIA se desarrolló mediante el uso de tecnología de ADN recombinante a través de la sustitución de las secuencias que codifican las proteínas de premembrana (prM) y de envoltura (E) en el genoma del virus de la vacuna contra la fiebre amarilla (YF) 17D204 con esos códigos para las secuencias homólogas de los serotipos del virus del dengue 1, 2, 3 y 4, respectivamente. Cada virus de CYD se cultiva por separado en células Vero (riñón de mono verde africano) en condiciones sin suero, se cultiva a partir del sobrenadante de las células Vero y se purifica mediante cromatografía de membrana y ultrafiltración. La cosecha purificada y concentrada de cada virus CYD luego se diluye en una solución estabilizadora para producir los cuatro principios activos monovalentes. El medicamento a granel final es una mezcla de los cuatro principios activos monovalentes diluidos en la solución estabilizadora. El medicamento a granel final se esteriliza mediante filtración a 0.22 μm , se coloca en viales y se liofiliza.

DENG VAXIA no contiene conservantes.

Los tapones de los viales para los viales de antígeno de la vacuna liofilizada y de diluyente de DENG VAXIA no están fabricados con látex de caucho natural.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Después de la administración, DENG VAXIA provoca respuestas inmunitarias específicas contra los cuatro serotipos del virus del dengue. No se ha determinado el mecanismo exacto de protección.

12.3 Farmacocinética

Viremia

En estudios que evaluaron la aparición de viremia de la vacuna sistemáticamente en puntos cronológicos especificados previamente, se observó viremia de la vacuna (medida por métodos de amplificación genómica) después de la vacunación con DENG VAXIA en el 5.6 % de los sujetos, y el 90 % de estas apariciones se documentaron después de la primera inyección. La viremia de la vacuna se observó de 7 a 14 días después de la vacunación con DENG VAXIA, con una duración de <7 días.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico o mutagénico de DENG VAXIA ni el deterioro de la fertilidad masculina. La exposición de conejas a DENG VAXIA antes y durante la gestación no alteró la fertilidad. [Consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Eficacia

La eficacia de DENGXVAXIA se evaluó en dos estudios aleatorizados, ciego para el observador, controlados con placebo y multicéntricos. El Estudio 1 (N = 20,869) se realizó en personas de 9 a 16 años de edad en cuatro países de América Latina y Puerto Rico; y el Estudio 2 (N = 10,275) se realizó en personas de 2 a 14 años de edad en cinco países de Asia-Pacífico. Se evaluó un subconjunto de sujetos en cada estudio (10 % en el Estudio 1; 20 % en el Estudio 2) para detectar anticuerpos contra el virus del dengue en el momento de la inscripción y en puntos temporales posteriores. Ambos estudios inscribieron sujetos independientemente de la evidencia de infección previa por dengue. Los sujetos fueron aleatorizados 2:1 para recibir DENGXVAXIA o placebo de solución salina y se monitorearon para detectar dengue sintomático confirmado virológicamente (VCD) a partir del Día 0. La eficacia de la vacuna según el protocolo se evaluó a partir de 28 días después de la tercera vacunación durante 12 meses. El VCD se definió como una enfermedad febril aguda (temperatura ≥ 38 °C en al menos 2 días consecutivos) confirmada virológicamente mediante RT-PCR del dengue o prueba de antígeno ELISA de la proteína no estructural 1 (NS1) del dengue. En cada estudio, en los análisis de eficacia de la vacuna preespecificados, incluso el intervalo de edad completo de los sujetos inscritos, se cumplió el criterio preespecificado para demostrar la eficacia de DENGXVAXIA contra el VCD debido a cualquier serotipo del virus del dengue e independientemente de la infección previa por el virus del dengue (límite inferior del IC del 95 % para la eficacia de la vacuna del >25 %). Estos estudios no se diseñaron para demostrar la eficacia de DENGXVAXIA contra los serotipos individuales del dengue.

Dada la identificación del aumento del riesgo de dengue grave después de la vacunación con DENGXVAXIA y la posterior infección con el virus del dengue en personas no infectadas previamente con el virus del dengue [consulte Reacciones adversas (6.1)], la Tabla 3 presenta los análisis de la eficacia de la vacuna contra el VCD debido a cualquier serotipo del virus del dengue, limitado a los sujetos que tenían suero inicial evaluado y que eran seropositivos para dengue al inicio. Estos análisis incluyen sujetos de 9 a 16 años de edad del Estudio 1 y sujetos de 9 a 14 años de edad del Estudio 2.

Swiftwater PA 18370 EE. UU.

DENGXVAXIA® es una marca comercial registrada de Sanofi, sus filiales y sus subsidiarias.

DEN-FPLR-SL-AUG19
MAT-US-2105812-v1.0-06/2021

Indicado solo con receta

Tabla 3: Eficacia de DENGXVAXIA contra el VCD sintomático en sujetos seropositivos para dengue al inicio desde 28 días después de la dosis 3 durante un período de 12 meses: Estudio 1 (de 9 a 16 años de edad) y Estudio 2 (de 9 a 14 años de edad), mFASE*, sujetos incluidos en el subconjunto de inmunogenicidad

	Casos del grupo de DENGXVAXIA (sujetos)	Casos del grupo de placebo (sujetos)	% de VE (IC DEL 95 %) [†]
Estudio 1 (Sujetos de 9 a 16 años de edad)	7 (1034)	17 (492)	80.6 (50.7; 93.2)
Estudio 2 (Sujetos de 9 a 14 años de edad)	4 (483)	9 (250)	77.2 (18.3; 94.9)

*mFASE (conjunto de análisis completo modificado): Conjunto de los sujetos que recibieron 3 inyecciones según la aleatorización, incluso aquellos con desviaciones con respecto al protocolo.

† La eficacia de la vacuna (VE) se calcula como un cociente de 1 de incidencia de densidad del dengue entre los grupos de DENGXVAXIA y placebo.

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Suministro

Un envase externo de 1 dosis (NDC 49281-605-01) contiene 1 vial de dosis única de antígeno de vacuna liofilizado (NDC 49281-606-58) y 1 vial de dosis única de diluyente salino (NDC 49281-549-58).

Los tapones de los viales para los viales de antígeno de la vacuna liofilizada y los viales de diluyente salino de DENGXVAXIA no están fabricados con látex de caucho natural.

16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacenar el antígeno de la vacuna liofilizada y el diluyente de solución salina en un refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). **No lo congele.** Protéjalo de la luz.

No usar después de la fecha de vencimiento que se muestra en las etiquetas de los viales del antígeno de la vacuna liofilizada y del diluyente salino.

Después de la reconstitución, administre DENGXVAXIA inmediatamente o almacénala refrigerada a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) y utilícela en un plazo de 30 minutos. Deseche la vacuna reconstituida si no se usa dentro de los 30 minutos.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Orienta a los receptores de vacunas sobre las reacciones adversas más frecuentes que se producen en un plazo de 14 días después de la administración de DENGXVAXIA (dolor de cabeza, dolor en el lugar de la inyección, malestar general, astenia y mialgia).

Informe a las personas que busquen atención médica si desarrollan signos y síntomas de dengue, con especial atención a los signos de advertencia graves del dengue (p. ej., fiebre alta, dolor o sensibilidad abdominal grave, vómitos persistentes, sangrado de mucosas, somnolencia e hiperactividad).

Registre a las mujeres que reciban DENGXVAXIA durante el embarazo en el Registro de embarazo llamando al 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE). [Consulte Embarazo (8.1).]

Indique a los receptores de vacunas que informen las reacciones adversas a su proveedor de atención médica.

Fabricado y distribuido por:

Sanofi Pasteur Inc.