

DENGVAXIA®

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado injetável e diluente para suspensão injetável.

• **Após a reconstituição, uma dose (0,5mL) contém:**

Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 1 * 4,5 – 6,0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dose**
Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 2 * 4,5 – 6,0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dose**
Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 3 * 4,5 – 6,0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dose**
Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 4 * 4,5 – 6,0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dose**

* Produzido em células Vero sem soro. Cada um dos quatro sorotipos do vírus da dengue contidos na vacina foi obtido separadamente por tecnologia de DNA recombinante, combinando o vírus atenuado da vacina febre amarela (17D204) e os quatro sorotipos dos vírus selvagens da dengue.

** DICC₅₀: Dose Infectante para 50% das Culturas Celulares.

DENGVAXIA®

vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (recombinante e atenuada)

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado injetável e diluente para suspensão injetável em embalagens com:

- 1 frasco-ampola com uma dose + 1 seringa com 0,5mL de diluente
- 5 frascos-ampola com cinco doses + 5 frascos-ampola com 2,5mL de diluente

VIA SUBCUTÂNEA.

USO PEDIÁTRICO E ADULTO DOS 9 AOS 45 ANOS DE IDADE.

COMPOSIÇÃO

- **Após a reconstituição, uma dose (0,5mL) contém:**

Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 1 * 4,5 – 6,0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dose**
Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 2 * 4,5 – 6,0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dose**
Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 3 * 4,5 – 6,0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dose**
Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 4 * 4,5 – 6,0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dose**

* Produzido em células Vero sem soro. Cada um dos quatro sorotipos do vírus da dengue contidos na vacina foi obtido separadamente por tecnologia de DNA recombinante, combinando o vírus atenuado da vacina febre amarela (17D204) e os quatro sorotipos dos vírus selvagens da dengue.

** DICC₅₀: Dose Infectante para 50% das Culturas Celulares.

Excipientes:

Não são adicionados adjuvantes ou conservantes.

Liofilizado: aminoácidos essenciais, incluindo fenilalanina, aminoácidos não essenciais, cloridrato de arginina, sacarose, trealose di-hidratada, sorbitol, trometamol e ureia.

Para a apresentação monodose, a quantidade estimada de fenilalanina é aproximadamente de 0,041 mg por dose de 0,5 mL da vacina reconstituída.

Para a apresentação multidoses, a quantidade estimada de fenilalanina é aproximadamente de 0,0077 mg por dose de 0,5 mL da vacina reconstituída.

Diluente para reconstituição: cloreto de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **Dengvaxia® (vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (recombinante e atenuada))** é indicada para a prevenção da dengue causada pelos sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue em indivíduos dos 9 aos 45 anos de idade com infecção prévia por dengue e que moram em áreas endêmicas. A infecção prévia por dengue pode ser avaliada por um histórico médico de dengue confirmada em teste de laboratório ou soroteste. Veja a seção 5. Advertências e Precauções.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Imunogenicidade

Os dados de imunogenicidade foram coletados em um total de aproximadamente 3.104 indivíduos dos 9 aos 45 anos de idade de áreas endêmicas e que receberam pelo menos uma injeção da formulação final de **Dengvaxia®**, de acordo com o esquema de vacinação preconizado, em 10 estudos clínicos randomizados, cegos para o observador e controlados por placebo de Fase II a Fase III. A maioria dos indivíduos tinham entre 9 e 17 anos de idade (n = 2.810).

Os dados de imunogenicidade apresentados correspondem aos títulos de anticorpos neutralizantes para cada sorotipo, medidos com o teste de neutralização por redução de placas (PRNT). Os resultados são apresentados como média geométrica dos títulos (MGTs), expressos em recíproca das diluições (1/dil), e são medidos no início do estudo e 28 dias após a terceira injeção de **Dengvaxia®**.

Os dados de MGTs dos indivíduos entre 18 e 45 anos de idade incluídos nos estudos de segurança e imunogenicidade de Fase II realizados em áreas endêmicas (CYD22, CYD28 e CYD47) e dos indivíduos entre 9 e 17 anos de idade incluídos nos 3 estudos de eficácia (o estudo de eficácia de Fase IIb, CYD23, e os dois estudos de eficácia em larga escala de Fase III, CYD14 e CYD15) são apresentados por estudo e região nas Tabela 1 e Tabela 2. Estudos prospectivos específicos de surtos não foram realizados com **Dengvaxia®**.

Tabela 1: Dados de imunogenicidade contra a dengue antes da injeção 1 e 28 dias após a injeção 3 – MGTs de anticorpos contra os sorotipos 1 e 2 (1/dil) - PRNT da dengue – Indivíduos dos 9 aos 45 anos de idade em áreas endêmicas - PAC

Grupo etário	Região	Estudo	N	Sorotipo 1		N	Sorotipo 2	
				MGT antes da injeção 1 (IC 95%)	MGT após a injeção 3 (IC 95%)		MGT antes da injeção 1 (IC 95%)	MGT após a injeção 3 (IC 95%)
Indivíduos dos 18 aos 45 anos de idade	Ásia-Pacífico endêmica	CYD22	20	327 (148; 725)	695 (335; 1443)	20	350 (168; 730)	825 (493; 1383)
		CYD28	148	15,8 (11,7; 21,5)	48,7 (33,6; 70,4)	148	16,9 (12,3; 23,1)	66,9 (47,9; 93,5)
		CYD47	126	184 (127; 268)	461 (340; 625)	126	204 (141; 294)	484 (370; 634)
Indivíduos dos 9 aos 17 anos de idade	Ásia-Pacífico endêmica	CYD14	615	79,5 (65,9; 96,0)	255 (217; 299)	615	133 (111; 159)	530 (469; 600)
		CYD23	73	98,8 (54,9; 178)	276 (162; 471)	73	123 (69,4; 217)	490 (333; 721)

Grupo etário	Região	Estudo	N	Sorotipo 1		N	Sorotipo 2	
				MGT antes da injeção 1 (IC 95%)	MGT após a injeção 3 (IC 95%)		MGT antes da injeção 1 (IC 95%)	MGT após a injeção 3 (IC 95%)
	América Latina endêmica	CYD15	1301	128 (112; 145)	395 (353; 441)	1301	138 (123; 156)	574 (528; 624)

PAC: População de Análise Completa

O limite inferior de quantificação para anticorpos neutralizantes da dengue é 10 (1/dil).

As áreas endêmicas são definidas como áreas onde a doença é continuamente presente na população nativa com surtos ou epidemias documentadas.

CYD22: Vietnã; CYD28: Singapura; CYD47: Índia; CYD14: Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietnã; CYD23: Tailândia; CYD15: Brasil, Colômbia, Honduras, México, Porto Rico.

Tabela 2: Dados de imunogenicidade contra a dengue antes da injeção 1 e 28 dias após a injeção 3 – MGTs de anticorpos contra os sorotipos 3 e 4 (1/dil) - PRNT da dengue – Indivíduos dos 9 aos 45 anos de idade em áreas endêmicas - PAC

Grupo etário	Região	Estudo	N	Sorotipo 3		N	Sorotipo 4	
				MGT antes da injeção 1 (IC 95%)	MGT após a injeção 3 (IC 95%)		MGT antes da injeção 1 (IC 95%)	MGT após a injeção 3 (IC 95%)
Indivíduos dos 18 aos 45 anos de idade	Ásia-Pacífico endêmica	CYD22	20	160 (87,5; 291)	424 (286; 627)	20	75,0 (35,0; 161)	375 (251; 561)
		CYD28	148	14,5 (11,2; 18,7)	88,4 (68,6; 114)	148	10,1 (8,03; 12,7)	122 (96,5; 155)
		CYD47	126	219 (153; 312)	709 (552; 911)	126	55,4 (41,4; 74,2)	336 (271; 417)
Indivíduos dos 9 aos 17 anos de idade	Ásia-Pacífico endêmica	CYD14	615	77,0 (64,6; 91,8)	289 (253; 331)	615	46,3 (39,8; 53,8)	201 (181; 223)
		CYD23	73	61,2 (37,5; 100)	457 (320; 651)	73	45,8 (29,1; 72,0)	197 (157; 249)
	América Latina endêmica	CYD15	1301	121 (108; 136)	508 (465; 555)	1301	43,6 (39,6; 48,0)	241 (226; 258)

PAC: População de Análise Completa

O limite inferior de quantificação para anticorpos neutralizantes da dengue é 10 (1/dil).

As áreas endêmicas são definidas como áreas onde a doença é continuamente presente na população nativa com surto ou epidemias documentadas.

CYD22: Vietnã; CYD28: Singapura; CYD47: Índia; CYD14: Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietnã; CYD23: Tailândia; CYD15: Brasil, Colômbia, Honduras, México, Porto Rico.

Em todos os grupos etários de todos os estudos, foi observado um aumento nas MGTs em relação à avaliação inicial para cada um dos 4 sorotipos 28 dias após a terceira injeção de **Dengvaxia®**, independentemente da região, ou seja, Ásia-Pacífico ou América Latina.

Foram observadas diferenças nas MGTs 28 dias após a terceira injeção, sendo dependentes do estado imunológico contra a dengue¹ antes da primeira injeção, da idade e da região. No geral:

- Quanto mais altas as MGTs antes da primeira injeção, maiores são as MGTs 28 dias após a terceira injeção;
- As MGTs 28 dias após a terceira injeção foram maiores em indivíduos com anticorpos neutralizantes contra o vírus da dengue antes da primeira injeção, em comparação aos indivíduos sem anticorpos neutralizantes detectáveis contra o vírus da dengue antes da primeira injeção;
- O estado imunológico contra a dengue antes da primeira injeção é um fator de confusão de idade: quanto maior a idade do indivíduo, maiores são as MGTs antes da primeira injeção e maiores são as MGTs 28 dias após a terceira injeção, ou seja, a resposta imunológica em termos de MGTs 28 dias após a terceira injeção aumenta com a idade.

- **Dados sobre a persistência em longo prazo de anticorpos**

Em indivíduos de 9 anos de idade ou mais em áreas endêmicas, foi observada uma diminuição nas MGTs contra todos os 4 sorotipos um ano após a terceira injeção e, então, foi observada uma tendência de estabilização nos anos subsequentes. A diminuição nas MGTs foi variável, dependendo da idade e do estado imunológico contra a dengue dos sujeitos antes da primeira injeção. As MGTs em longo prazo para cada sorotipo mantiveram-se acima das MGTs antes da primeira injeção.

Eficácia:

A eficácia da **Dengvaxia**[®] foi avaliada em 3 estudos de eficácia randomizados, cegos para o observador e controlados por placebo: um estudo de suporte de eficácia de Fase IIb (CYD23), e 2 estudos de eficácia pivotais em grande escala de Fase III realizados em 5 países cada, sendo o CYD14 na Ásia e o CYD15 na América Latina.

Nos 2 estudos pivotais de Fase III, a eficácia foi avaliada em um total de 17.230 indivíduos dos 9 aos 16 anos de idade que receberam pelo menos uma injeção de **Dengvaxia**[®]: 3.316 indivíduos dos 9 aos 14 anos de idade no CYD14 e toda a população em estudo no CYD15, ou seja, 13.914 indivíduos dos 9 aos 16 anos de idade. Mais de 70% dos indivíduos eram imunes à dengue na avaliação inicial.

Os estudos de eficácia são desenhados em 2 fases para detectar casos de dengue sintomáticos confirmados: 1) A fase ativa (ou seja, até 25 meses após a primeira dose da vacina), na qual a vigilância foi desenhada para maximizar a detecção de todos os casos de dengue independente da gravidade (vigilância escolar, ligações telefônicas/mensagens de texto por celular ou vistas domiciliares). 2) Iniciando a partir do fim da fase ativa, uma fase de vigilância hospitalar (ou seja, acompanhamento de longa duração para segurança e imunogenicidade até 6 anos após a primeira dose da vacina) com foco em casos de dengue que requerem hospitalização.

Os dados de eficácia da fase ativa foram analisados com base em cada estudo individual, CYD14 e CYD15, e através de uma metanálise realizada nos resultados de eficácia de ambos os estudos.

Em indivíduos dos 9 aos 16 anos de idade, a eficácia de **Dengvaxia**[®] contra casos de dengue virologicamente confirmada (DVC) sintomática devido a qualquer e cada um dos 4 sorotipos foi demonstrada em ambos os estudos, CYD14 (não estatisticamente significativa para o sorotipo 2) e CYD15, e na meta-análise. O período de avaliação se estendeu da primeira injeção até o final da fase ativa, isto é, ao longo do período de 25 meses após a primeira injeção.

A eficácia de **Dengvaxia**[®] contra casos de DVC grave e contra casos de hospitalização por DVC (ou seja, a internação hospitalar devido a dengue, independentemente da gravidade) também foram avaliados. Para os casos de DVC grave, foram considerados dois tipos de desfechos: casos de DVC clinicamente grave e casos de DVC que atenderam os critérios da OMS para a Febre Hemorrágica da Dengue (FHD). A eficácia da vacina foi demonstrada para estes três desfechos em ambos os estudos e na meta-análise.

¹ O estado imunológico contra a dengue na avaliação inicial (isto é, antes da primeira injeção), medido por PRNT, é definido como:

- Indivíduos com anticorpos neutralizantes quantificados (≥ 10 [1/dil], o limite inferior de quantificação) contra pelo menos um sorotipo da dengue na amostra da avaliação inicial.
- Indivíduos sem anticorpos neutralizantes quantificados ($<$ o limite inferior de quantificação) contra qualquer um dos 4 sorotipos da dengue na amostra da avaliação inicial.

Os resultados de eficácia também foram analisados de acordo com co-variáveis, ou seja, a idade no momento da primeira injeção e situação imunológica contra a dengue antes da primeira injeção. Em indivíduos dos 9 aos 16 anos de idade, não foi observado nenhum efeito significativo da idade sobre a eficácia da vacina, enquanto uma maior eficácia contra DVC (qualquer sorotipo e qualquer gravidade) foi observada em indivíduos com infecção prévia por dengue (ou seja, indivíduos com anticorpos neutralizantes contra qualquer dos 4 sorotipos de dengue antes da vacinação) (81,9%; IC 95%: 67,2; 90,0) em comparação com a população em geral (65,6% ; IC 95%: 60,7; 69,9) (ver Tabela 3).

Os resultados de eficácia em indivíduos dos 9 aos 16 anos de idade são apresentados na Tabela 3 para cada um dos dois estudos de eficácia de fase III e na meta-análise. Os resultados são apresentados para toda a fase ativa de 25 meses.

Tabela 3: A eficácia da vacina (EV) estimada em indivíduos dos 9 aos 16 anos de idade a partir de uma meta-análise de dados de estudo de eficácia da fase III durante um período de 25 meses após a primeira injeção - PACE

	CYD14 EV % (IC 95%)*	CYD15 EV % (IC 95%)*	CYD14+CYD15 EV % (IC 95%)*
Qualquer sorotipo	67,8 (57,7; 75,6)	64,7 (58,7; 69,8)	65,6 (60,7; 69,9)
Sorotipo 1	65,7 (46,6; 78,2)	54,8 (40,2; 65,9)	58,4 (47,7; 66,9)
Sorotipo 2	36,8 (-10,1; 63,3)	50,2 (31,8; 63,6)	47,1 (31,3; 59,2)
Sorotipo 3	69,5 (31,9; 87,0)	74,2 (63,9; 81,7)	73,6 (64,4; 80,4)
Sorotipo 4	87,9 (75,5; 94,6)	80,9 (70,9; 87,7)	83,2 (76,2; 88,2)
Casos de DVC clinicamente grave	90,9 (58,4; 99,0)	95,5 (68,8; 99,9)	93,2 (77,3; 98,0)
FHD atendendo qualquer critério da OMS	90,9 (58,4; 99,0)	95,0 (64,9; 99,9)	92,9 (76,1; 97,9)
Hospitalização por DVC	81,6 (60,7; 92,0)	80,3 (64,7; 89,5)	80,8 (70,1; 87,7)
DVC por qualquer sorotipo em indivíduos com anticorpos neutralizantes contra a dengue antes da vacinação **	79,2 (47,2; 92,7)	83,7 (62,2; 93,7)	81,9 (67,2; 90,0)

PACE: População de Análise Completa para Eficácia

* A eficácia de **Dengvaxia**[®] é considerada significativa se o limite inferior do IC de 95% é maior que 0. IC: intervalo de confiança.

**A análise da eficácia da vacina de acordo com a situação imunológica contra a dengue e teste PRNT antes da primeira injeção foi realizada no subconjunto de imunogenicidade de 2.000 indivíduos por estudo:

- Indivíduos com anticorpos neutralizantes quantificados (≥ 10 [1/dil], o limite inferior de quantificação) contra pelo menos um sorotipo da dengue na amostra da avaliação inicial.

Extrapolção dos dados de eficácia para os indivíduos dos 17 aos 45 anos de idade em áreas endêmicas

Os 2 estudos de eficácia pivotais demonstraram que MGTs mais elevadas após a injeção 3 foram associadas a uma proteção superior. Antecipando níveis de anticorpos neutralizantes semelhantes ou mais elevados após a terceira injeção em adultos de áreas endêmicas, um nível de proteção semelhante ou superior após a terceira injeção de **Dengvaxia**[®] é esperado em indivíduos dos 17 aos 45 anos de idade em áreas endêmicas em comparação com a eficácia da vacina observada nos estudos CYD14 e CYD15.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A **Dengvaxia**[®] contém vírus atenuados. Após a administração, o vírus se replica localmente e induz anticorpos neutralizantes e respostas imunológicas mediadas por células contra os quatro sorotipos do vírus da dengue.

Propriedades farmacocinéticas

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com a **Dengvaxia**[®].

Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos particulares para humanos com base em um estudo de toxicidade de doses repetidas e tolerância local, um estudo de distribuição e propagação, um estudo de neurovirulência e um programa de toxicologia ao desenvolvimento e reprodutiva.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para indivíduos com história de reação alérgica grave a qualquer componente da Dengvaxia[®] ou que tenham apresentado reação alérgica grave após a administração prévia da Dengvaxia[®] ou de vacinas que contenham os mesmos componentes.

- **Indivíduos que não foram previamente infectados pelo vírus da dengue**

Em indivíduos que não foram previamente infectados pela dengue, um risco aumentado de hospitalização pela dengue e dengue clinicamente grave (predominantemente Grau 1 e 2 da Febre Hemorrágica da Dengue - OMS, 1997) tem sido observado no acompanhamento em longo prazo dos estudos clínicos. (Veja a seção de Reações Adversas).

Dengvaxia[®] não deve ser administrada em indivíduos que não tenham sido previamente infectados por qualquer vírus da dengue. A infecção prévia pelo vírus da dengue pode ser avaliada através de um histórico médico de dengue confirmada em teste de laboratório ou soroteste.

A administração deste medicamento deve ser adiada nos indivíduos que apresentem doença aguda ou doença febril moderada a grave.

Este medicamento é contraindicado para uso por indivíduos com deficiência imunológica congênita ou adquirida que comprometa a imunidade mediada por célula, incluindo leucemia, linfoma ou outra doença neoplásica maligna que afete a medula óssea ou sistema linfático e/ou pessoas que recebam terapias imunossupressoras, como radioterapia, quimioterapia ou doses elevadas de corticosteroides sistêmicos por 2 semanas ou mais.

Este medicamento é contraindicado para uso por indivíduos com infecção por HIV sintomática, ou com infecção por HIV assintomática quando acompanhada de evidências de função imunológica comprometida.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres que estão amamentando.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como ocorre com qualquer vacina, a vacinação com a **Dengvaxia**[®] pode não proteger 100% dos indivíduos vacinados.

Recomenda-se continuar as medidas de proteção individuais contra as picadas do mosquito após a vacinação.

Como precaução, os profissionais de saúde devem acompanhar e gerenciar apropriadamente qualquer vacinado com sinais e sintomas de dengue, com atenção particular aos sinais de alerta da dengue (por exemplo, febre alta, sensibilidade ou dor abdominal grave, persistência de vômito, sangramento da mucosa, sonolência e hiperatividade, conforme as diretrizes da OMS, 2009).

Para evitar vacinação em indivíduos que não tenham sido previamente infectados por qualquer vírus da dengue, os profissionais de saúde precisam rastrear os indivíduos com infecção prévia por dengue, através de um histórico médico de dengue confirmada em teste de laboratório ou por meio de soroteste.

As áreas endêmicas dos estudos clínicos no Brasil apresentavam soroprevalência maior ou igual a 70%.

- **Situação imunológica alterada**

Para os pacientes que receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides sistêmicos administrados por 2 semanas ou mais (recebimento diário de 20mg ou 2mg/kg de peso corpóreo de prednisona ou equivalente é considerado uma dose consideravelmente imunossupressora), aconselha-se esperar até a função imunológica estar restaurada, ou seja, por, no mínimo, 4 semanas após a interrupção do tratamento, antes de administrar a **Dengvaxia**[®]. A vacina pode ser utilizada em caso de tratamento com baixas doses de corticosteroides sistêmicos ou em caso de uso tópico de corticosteroides.

- **Viajantes**

A vacinação não é recomendada para indivíduos sem infecção prévia por dengue vivendo em áreas não endêmicas, mesmo viajando para áreas endêmicas.

Em indivíduos com história de reações sérias ou graves nas 48 horas seguintes à administração prévia da **Dengvaxia**[®] ou de uma vacina com componentes semelhantes, os riscos e os benefícios da administração da **Dengvaxia**[®] devem ser cuidadosamente considerados.

Antes da administração de qualquer produto biológico, a pessoa responsável pela administração deve tomar todas as precauções para prevenir reações alérgicas ou outras reações. Assim como ocorre com todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico adequado devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de uma reação anafilática após a administração da vacina. A epinefrina (1:1000) e outros agentes adequados utilizados para controlar reações alérgicas imediatas devem estar disponíveis para tratar eventos inesperados como a anafilaxia.

Pode ocorrer síncope (desmaio) depois, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como resposta psicogênica à injeção com uma agulha. Devem estar em vigor procedimentos para prevenir lesões por queda e lidar com as reações de síncope.

A **Dengvaxia**[®] não deve ser administrada por injeção intravascular em nenhuma circunstância.

Não foram realizados estudos da interferência da **Dengvaxia**[®] com exames laboratoriais e/ou diagnósticos.

Fertilidade, gravidez e lactação

- **Gravidez**

A gravidez constitui uma contraindicação.

As mulheres em idade fértil devem evitar ficar grávidas por 4 semanas após o recebimento de qualquer injeção de **Dengvaxia**[®].

Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva. Os estudos de toxicidade ao desenvolvimento e reprodutivo em coelhos e camundongos com **Dengvaxia**[®] não apresentaram potencial teratogênico ou efeito no desenvolvimento pré ou pós-natal.

Nenhum estudo específico foi realizado para a vacina em mulheres grávidas. Um número limitado de casos de exposição inadvertida durante a gravidez foi relatado durante os estudos clínicos. Foram

observados desfechos adversos de gravidez isolados (natimorto, morte intrauterina, aborto espontâneo e ovo cego) nestas gravidezes expostas, com frequências e natureza similares nos indivíduos vacinados em comparação ao grupo controle, e com fatores de risco identificados para todos os casos. No entanto, estes dados não são suficientes para concluir sobre a ausência de efeitos potenciais de **Dengvaxia**[®] na gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto e desenvolvimento pós-natal.

- **Lactação**

Dengvaxia[®] é contraindicada para mulheres que estão amamentando.

Não se sabe se a **Dengvaxia**[®] é excretada no leite humano. O efeito em bebês amamentados por mulheres vacinadas com **Dengvaxia**[®] ainda não foi estudado.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à lactação.

- **Fertilidade**

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade em humanos.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais com relação à fertilidade feminina.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos dos efeitos da **Dengvaxia**[®] sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A **Dengvaxia**[®] não deve ser misturada com nenhuma outra vacina ou produto farmacêutico injetável.

Caso alguma outra vacina ou produto farmacêutico seja administrado(a) concomitantemente, devem ser usadas seringas e agulhas diferentes, locais de administração diferentes e, preferencialmente, membros diferentes.

Não foram realizados estudos específicos sobre a administração concomitante da **Dengvaxia**[®] com qualquer outra vacina ou outro produto farmacêutico em indivíduos dos 9 aos 45 anos de idade que moram em áreas endêmicas.

Foram coletados dados clínicos limitados sobre a administração sequencial de outras vacinas e **Dengvaxia**[®] na fase inicial de desenvolvimento: a administração prévia de vacina contra febre tifoide (42 indivíduos dos 2 aos 45 anos de idade), vacina inativada contra a encefalite japonesa (32 indivíduos dos 18 aos 45 anos de idade) ou vacina contra a febre amarela (42 indivíduos dos 2 aos 45 anos de idade) 3 a 4 meses antes da administração de **Dengvaxia**[®] não levou a quaisquer preocupações de segurança.

Para os pacientes que recebem tratamento com imunoglobulinas ou hemoderivados contendo imunoglobulinas, como sangue ou plasma, aconselha-se esperar, no mínimo, 6 semanas e, preferencialmente, 3 meses após o fim do tratamento antes de administrar a **Dengvaxia**[®], para evitar a neutralização dos vírus atenuados contidos na vacina.

Para informações sobre terapia imunossupressora ou terapia corticosteroide, consultar as contraindicações, advertências e precauções.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O prazo de validade da vacina é 36 meses.

Armazenar em refrigerador (+2°C a +8°C).

Não congelar.

Armazenar na caixa para protegê-lo da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes da reconstituição, a vacina é um pó liofilizado branco e homogêneo com possível retração na base e pode formar um bolo anelado.

O diluente é um líquido límpido e incolor.

Após a reconstituição, a **Dengvaxia**[®] é um líquido límpido e incolor com a possível presença de partículas brancas a translúcidas (de natureza endógena).

Apresentação monodose:

Após preparo, Dengvaxia[®] deve ser utilizado imediatamente.

No entanto, os estudos de estabilidade durante o uso demonstraram que o produto reconstituído pode ser mantido por até 6 horas entre +2°C e +8°C (ou seja, em refrigerador) e protegido da luz.

Apresentação multidose:

Após a reconstituição com o diluente fornecido, a Dengvaxia[®] deve ser usada assim que possível e descartada no fim da sessão de vacinação ou em até 6 horas, o que ocorrer primeiro. Durante este período, a Dengvaxia[®] deve ser mantida entre +2°C e +8°C, ou seja, em refrigerador, e protegida da luz.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Vacinação primária

O esquema de vacinação primária consiste de 3 injeções de uma dose reconstituída (0,5mL) a ser administrada em intervalos de 6 meses.

População pediátrica

A dose e esquema de vacinação são as mesmas para a população adulta e pediátrica.

A **Dengvaxia**[®] não deve ser administrada em indivíduos menores de 9 anos de idade.

Dose de reforço

A necessidade de dose de reforço após a imunização primária com a **Dengvaxia**[®] não foi estabelecida.

Modo de usar

O contato com desinfetantes deve ser evitado, uma vez que essas substâncias podem inativar os vírus da vacina.

A **Dengvaxia**[®] não deve ser misturada a nenhuma outra vacina ou produto farmacêutico injetável.

Caso alguma outra vacina ou produto farmacêutico seja administrada(o) concomitantemente, devem ser usadas seringas e agulhas diferentes, locais de administração diferentes e, preferencialmente, membros diferentes.

Apresentação monodose

A **Dengvaxia**[®] é reconstituída pela transferência de todo o diluente (solução de cloreto de sódio a 0,4%) fornecido na seringa preenchida (com cor azul no rótulo) para o frasco-ampola do pó liofilizado (com lacre verde amarelado). A seringa preenchida é acoplada a uma agulha estéril para esta transferência. O frasco-ampola é, então, delicadamente agitado com movimentos circulares. Após a dissolução completa, uma dose de 0,5mL da suspensão reconstituída é retirada com a mesma seringa. Para a administração, a seringa deve ser acoplada a uma nova agulha estéril.

A suspensão deve ser inspecionada visualmente antes da administração.

Após a reconstituição com o diluente fornecido, a **Dengvaxia**[®] deve ser usada imediatamente.

Apresentação multidose

A **Dengvaxia**[®] é reconstituída pela transferência de todo o diluente (solução de cloreto de sódio a 0,9%) fornecido no frasco-ampola de 5 doses (com lacre cinza escuro) para o frasco-ampola de 5 doses do pó liofilizado (com lacre marrom), utilizando seringa e agulha estéreis. O frasco-ampola é, então, delicadamente agitado com movimentos circulares. Após a dissolução completa, uma dose de 0,5 mL da suspensão reconstituída é retirada com uma seringa estéril. Uma seringa e uma agulha estéreis novas devem ser usadas para retirar cada uma das 5 doses.

A suspensão deve ser inspecionada visualmente antes da administração.

Antes de cada injeção, a suspensão reconstituída deve ser novamente delicadamente agitada com movimentos circulares.

Após a reconstituição com o diluente fornecido, a **Dengvaxia**[®] deve ser usada assim que possível. Qualquer dose restante da vacina deve ser descartada no fim da sessão de vacinação ou em até 6 horas da reconstituição, o que ocorrer primeiro.

Os frascos-ampola parcialmente utilizados devem ser mantidos entre +2°C e +8°C (ou seja, em refrigerador) e protegidos da luz, por no máximo 6 horas.

Um frasco-ampola multidose parcialmente utilizado deve ser desprezado imediatamente se:

- A retirada estéril da dose não for inteiramente garantida.
- Não foram usadas seringas e agulhas estéreis novas para a reconstituição e a retirada de cada uma das doses anteriores.
- Houver alguma suspeita de que o frasco-ampola usado parcialmente foi contaminado.
- Houver evidências visíveis de contaminação, como uma alteração de aspecto.

Após a reconstituição completa da vacina liofilizada utilizando o diluente fornecido, a administração é por via subcutânea (SC). O local de administração recomendado é a região do deltoide. Outros locais de administração podem ser recomendados de acordo com diretrizes nacionais.

Não administrar por injeção intravascular.

Qualquer produto não utilizado ou resíduo deve ser desprezado em conformidade com as regulamentações locais, preferencialmente por inativação térmica ou incineração.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Dados em indivíduos de 9 anos ou mais

Um total de aproximadamente 20.667 indivíduos dos 9 aos 60 anos de idade receberam pelo menos uma injeção da formulação final de **Dengvaxia**[®], de acordo com o esquema de vacinação preconizado, em 13 estudos clínicos randomizado, cegos para o observador e controlados por placebo de Fase II a Fase III.

O perfil de segurança apresentado abaixo é baseado em uma análise conjunta incluindo um total de 1.547 indivíduos dos 18 aos 60 anos de idade e 19.120 indivíduos dos 9 aos 17 anos de idade. A reatogenicidade foi avaliada em um subconjunto de 4.615 indivíduos, incluindo 1.547 indivíduos dos 18 aos 60 anos de idade e 3.068 indivíduos dos 9 aos 17 anos de idade.

Estudos clínicos com **Dengvaxia**[®] em indivíduos dos 46 aos 60 anos de idade foram conduzidos em 241 adultos de áreas não endêmicas.

A segurança foi monitorada durante os primeiros 28 dias após cada injeção no subconjunto de reatogenicidade, e os eventos adversos graves (EAGs), incluindo casos de dengue, foram coletados ao longo dos estudos em todos os indivíduos, até, no mínimo, 6 meses após a última injeção de **Dengvaxia**[®]. O banco de dados permitiu a detecção de eventos adversos (EAs) muito comuns, comuns e incomuns.

Em indivíduos dos 9 aos 60 anos de idade, as reações adversas (RAs) relatadas mais frequentemente após qualquer injeção de **Dengvaxia**[®] foram dor de cabeça, dor no local da injeção, mal-estar e mialgia.

As reações adversas foram geralmente de leves a moderadas em gravidade e de curta duração (0 a 3 dias). O início foi tipicamente observado de 0 a 3 dias após a injeção de **Dengvaxia**[®], exceto para a febre, que apareceu dentro de 14 dias após a injeção.

As reações adversas sistêmicas tendem a ser menos frequentes após a segunda e a terceira injeções de **Dengvaxia**[®] em comparação com a primeira injeção.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são listadas de acordo com as seguintes categorias de frequência:

- Reação muito comum: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
- Reação comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)
- Reação incomum: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)
- Reação rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)
- Reação muito rara: $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)

As reações adversas dentro de 28 dias após qualquer injeção em indivíduos dos 9 aos 60 anos de idade são apresentados na Tabela 4, baseada nos dados de segurança coletados durante os estudos clínicos.

Tabela 4: Reações adversas de estudos clínicos – Indivíduos dos 9 aos 60 anos de idade

Classificação sistema/órgão	Muito comum ($\geq 10\%$)	Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	Incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)
Infecções e infestações			Infecção do trato respiratório superior
Distúrbios do sangue e sistema linfático			Linfadenopatia
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça		Tontura, enxaqueca
Distúrbios respiratório, torácicos e mediastinais			Dor orofaríngea, tosse, rinorreia
Distúrbios gastrintestinais			Náusea
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			Rash (exantema), urticária
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Mialgia		Dor no pescoço, artralgia
Distúrbios gerais e no local de administração	Dor no local da injeção, mal-estar, astenia, febre	Reações no local da injeção (eritema, hematoma, inchaço, prurido)	Endurecimento no local da injeção, doença semelhante à gripe

As reações adversas “muito comuns” e “comuns” foram de natureza semelhante para os indivíduos dos 9 aos 17 anos de idade e indivíduos dos 18 aos 60 anos de idade, no entanto, houve diferenças em termos de frequência. A febre foi menos frequentemente relatada em indivíduos dos 18 aos 60 anos de idade (frequência: comum), e hematoma e prurido no local da injeção foram menos frequentemente relatados em indivíduos dos 9 aos 17 anos de idade (frequência: incomum).

As reações adversas "incomuns" foram observadas com as seguintes especificidades de acordo com o grupo etário:

- A linfadenopatia, enxaqueca, artralgia e doença semelhante à gripe foram relatadas somente em indivíduos dos 18 aos 60 anos de idade;
- A urticária foi relatada apenas em indivíduos dos 9 aos 17 anos de idade;
- A infecção do trato respiratório superior, tontura, dor orofaríngea, tosse, rinorreia, náusea, exantema e dor no pescoço foram menos frequentemente relatadas em indivíduos dos 9 aos 17 anos de idade (frequência: raras ou muito raras, ou seja, com uma frequência $< 0,1\%$).

Dengue clinicamente grave e/ou com hospitalização nos dados de acompanhamento de segurança em longo prazo

Em uma análise exploratória de até 6 anos de acompanhamento desde a primeira injeção em três estudos de eficácia, um risco aumentado de hospitalização por dengue, incluindo dengue clinicamente grave (predominantemente Grau 1 e 2 da Febre Hemorrágica da Dengue - OMS, 1997) tem sido observado nos vacinados sem infecção prévia por dengue. Em indivíduos de 9 anos de idade ou mais, foi estimado que durante um acompanhamento de 5 anos, cerca de 5 casos adicionais de dengue com hospitalização ou 2 casos adicionais de dengue grave, a cada 1000 vacinados sem infecção prévia por dengue, poderiam ocorrer após a vacinação. As estimativas a partir da análise em longo prazo sugerem que o início do risco aumentado foi principalmente durante o terceiro ano após a primeira injeção.

Este risco aumentado não foi observado em indivíduos que foram previamente infectados pelo vírus da dengue, onde estimou-se que 15 casos de dengue com hospitalização ou 4 casos de dengue grave poderiam ser prevenidos a cada 1000 vacinados com infecção prévia por dengue durante 5 anos de acompanhamento desde a primeira injeção.

Dados pediátricos em indivíduos abaixo de 9 anos de idade, ou seja, fora da idade de indicação.

Em indivíduos dos 2 aos 8 anos de idade, ou seja, fora da idade de indicação, dados de acompanhamento de segurança em longo prazo mostraram um risco de aumento de dengue requerendo hospitalização, incluindo dengue clinicamente grave, em vacinados sem infecção prévia por dengue.

-Dados de experiência pós-comercialização

Com base em relatos espontâneos, os seguintes eventos adversos adicionais foram relatados após o uso comercial. Estes eventos foram muito raramente relatados, contudo as taxas exatas de incidência não podem ser calculadas com precisão.

Distúrbios do sistema imunológico: alergia incluindo reações anafiláticas.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Por favor, também informe à empresa entrando em contato com o Serviço de Informação sobre Vacinação (SIV) para acompanhamento adequado.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose foi relatado. Entretanto, em caso de superdose, é recomendado entrar em contato com o Serviço de Informação sobre Vacinação (SIV) para acompanhamento adequado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.1159

Farmacêutica Responsável: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Fabricado por:

Sanofi Pasteur

Val de Reuil, França

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda

Rua Conde Domingos Papaiz, 413

Suzano – SP

CEP 08613-010

CNPJ 02.685.377/0008-23

Serviço de Informação sobre Vacinação: 0800 14 84 80

® Marca Registrada

IB170918

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/10/2018.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera a Bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data Expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões VP/VP S	Apresentações Relacionadas
30/06/2016	2004952/16-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/03/2015	0280048/15-9	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	28/12/2015	NA	VPS	-1 FA x 1 Dose + 1 SER x 1 Dose x 0,5 mL -10 FA x 1 Dose + 10 SER x 1 Dose x 0,5 mL -5 FA x 5 Dose + 5 FA x 2,5 mL (5 Doses)
13/01/2016	0067573/17-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/01/2016	0067573/17-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/01/2016	Apresentações, Composição, Resultados de eficácia, Contra-indicações, Posologia e modo de usar, Reações adversas, Superdose, Dizeres legais	VPS	-1 FA x 1 Dose + 1 SER x 1 Dose x 0,5 mL -10 FA x 1 Dose + 10 SER x 1 Dose x 0,5 mL -5 FA x 5 Dose + 5 FA x 2,5 mL (5 Doses)
16/01/2017	079321/17-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/01/2017	079321/17-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/01/2017	Dizeres legais	VPS	-1 FA x 1 Dose + 1 SER x 1 Dose x 0,5 mL -10 FA x 1 Dose + 10 SER x 1 Dose x 0,5 mL -5 FA x 5 Dose + 5 FA x 2,5 mL (5 Doses)

09/10/2018	0981055/18-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/09/2018	909964/18-6	11343- PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	08/10/2018	Apresentação, Indicações, Resultados de eficácia, Contra- indicações, Advertências e precauções,	VPS	-1 FA x 1 Dose + 1 SER x 1 Dose x 0,5 mL -5 FA x 5 Dose + 5 FA x 2,5 mL (5 Doses)
16/10/2018	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/09/2018	909964/18-6	11343- PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	08/10/2018	Apresentação, Indicações, Resultados de eficácia, Contra- indicações, Advertências e precauções,	VPS	-1 FA x 1 Dose + 1 SER x 1 Dose x 0,5 mL -5 FA x 5 Dose + 5 FA x 2,5 mL (5 Doses)