

DENGVAXIA®

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

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

Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 1 * 4,5 – 6,0 log₁₀ DICCC50/dose**

Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 2 * 4,5 – 6,0 log₁₀ DICCC50/dose**

Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 3 * 4,5 – 6,0 log₁₀ DICCC50/dose**

Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 4 * 4,5 – 6,0 log₁₀ DICCC50/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.

** DICCC50: 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 6 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 multidose, a quantidade estimada de fenilalanina é aproximadamente de 0,0081 mg por dose de 0,5 mL da vacina reconstituída.

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

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 6 aos 45 anos de idade com infecção anterior por dengue confirmada por teste. (Veja a seção 5. Advertências e Precauções e a seção 8. Posologia (triagem))

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Imunogenicidade

Nenhuma correlação imunológica de proteção foi estabelecida. Durante o desenvolvimento clínico, os dados de imunogenicidade foram coletados em um total de 7.262 indivíduos de 9 meses a 60 anos de idade que receberam pelo menos uma dose da vacina.

Entre esses indivíduos, os dados de imunogenicidade foram coletados em um total de aproximadamente 3.498 indivíduos dos 6 aos 45 anos de idade de áreas endêmicas e que receberam pelo menos uma dose da formulação final de **Dengvaxia**, de acordo com o esquema de vacinação preconizado, em 13 estudos clínicos randomizados, cegos para o observador e controlados por placebo de Fase II a Fase III. A maioria dos indivíduos tinham entre 6 e 17 anos de idade (n = 2.836).

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 dose de **Dengvaxia**.

Os dados de MGTs (Médias Geométricas dos Títulos de anticorpos) em indivíduos de 6 a 8 anos de idade incluídos nos 2 estudos de eficácia conduzidos em áreas endêmicas (estudo de eficácia de Fase IIb, CYD23, e um dos estudos de eficácia de Fase III em grande escala, CYD14) são apresentados por estudo e região na Tabela 1 e Tabela 2.

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 3 e Tabela 4. Estudos prospectivos específicos de surtos não foram realizados com **Dengvaxia**.

Tabela 1: Dados de imunogenicidade da dengue pré-dose 1 e 28 dias pós-dose 3 - MGTs de anticorpos contra cada sorotipo (1 / dil) - Dengue PRNT - Indivíduos soropositivos para dengue de 6 a 8 anos de idade em áreas endêmicas

Idade do grupo	Região	Estudo	N	Sorotipo 1		N	Sorotipo 2	
				Pré-dose 1 MGT (95% IC)	Pós-dose 3 MGT (95% IC)		Pré-dose 1 MGT (95% IC)	Pós-dose 3 MGT (95% IC)
Indivíduos de 6 a 8 anos de idade	Ásia - Pacífico	CYD14	168	80.8 (57.3; 114)	203 (154; 268)	168	118 (86.0; 161)	369 (298; 457)
		CYD23	66	66.5 (39.4; 112)	213 (138; 329)	66	118 (69.0; 202)	548 (355; 844)

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.

CYD14: Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietnã; CYD23: Tailândia.

Tabela 2: Dados de imunogenicidade da dengue pré-dose 1 e 28 dias pós-dose 3 - MGTs de anticorpos contra cada sorotipo (1 / dil) - Dengue PRNT - Indivíduos soropositivos para dengue de 6 a 8 anos de idade em áreas endêmicas

Idade do grupo	Região	Estudo	N	Sorotipo 3		N	Sorotipo 4	
				Pré-dose 1 MGT (95% IC)	Pós-dose 3 MGT (95% IC)		Pré-dose 1 MGT (95% IC)	Pós-dose 3 MGT (95% IC)
Indivíduos de 6 a 8 anos de idade	Ásia - Pacífico	CYD14	168	105 (75.5; 145)	316 (244; 411)	168	48.4 (37.2; 63.0)	175 (145; 211)
		CYD23	66	49.5 (34.8; 70.5)	462 (328; 651)	66	53.8 (35.2; 82.2)	195 (141; 269)

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.

CYD14: Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietnã; CYD23: Tailândia.

Tabela 3: Dados de imunogenicidade contra a dengue antes da dose 1 e 28 dias após a dose 3 – MGT 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 dose 1 (IC 95%)	MGT após a dose 3 (IC 95%)		MGT antes da dose 1 (IC 95%)	MGT após a dose 3 (IC 95%)
Indivíduos dos 18 aos		CYD22	19	408 (205; 810)	1031 (497; 2135)	19	437 (240; 797)	1282 (857; 1920)

Grupo etário	Região	Estudo	N	Sorotipo 1		N	Sorotipo 2	
				MGT antes da dose 1 (IC 95%)	MGT após a dose 3 (IC 95%)		MGT antes da dose 1 (IC 95%)	MGT após a dose 3 (IC 95%)
45 anos de idade	Ásia-Pacífico endêmica	CYD28	66	59.8 (36.8;97.4)	252 (117; 542)	66	67.1 (40.9; 110)	370 (217; 631)
		CYD47	109	324 (236; 445)	886 (658; 1194)	109	363 (269; 490)	1055 (837; 1330)
Indivíduos dos 9 aos 17 anos de idade	Ásia-Pacífico endêmica	CYD14	485	167 (138; 202)	484 (411; 570)	485	319 (274; 373)	935 (825; 1059)
		CYD23	58	214 (118; 386)	461 (259; 819)	58	281 (164; 479)	645 (424; 981)
	América Latina endêmica	CYD15	1048	278 (247; 313)	912 (820; 1016)	1048	306 (277; 338)	1050 (967; 1139)

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 4: Dados de imunogenicidade contra a dengue antes da dose 1 e 28 dias após a dose 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 dose 1 (IC 95%)	MGT após a dose 3 (IC 95%)		MGT antes da dose 1 (IC 95%)	MGT após a dose 3 (IC 95%)
Indivíduos dos 18 aos 45 anos de idade	Ásia-Pacífico endêmica	CYD22	19	192 (117; 313)	558 (394; 792)	19	86.5 (41.2; 182)	470 (274; 808)
		CYD28	66	48.4 (32.9;71.0)	345 (207; 576)	66	22.1 (14.7;33.4)	326 (204; 521)
		CYD47	109	394 (299; 519)	1216 (953; 1551)	109	80.7 (61.3; 106)	361 (300; 436)
Indivíduos dos 9 aos 17 anos de idade	Ásia-Pacífico endêmica	CYD14	485	160 (135; 190)	507 (442; 581)	485	83.8 (72.0; 97.6)	317 (284; 355)
		CYD23	58	117 (71.5; 191)	532 (350; 810)	58	81.2 (51.0; 129)	231 (183; 293)
	América Latina endêmica	CYD15	1048	261 (235; 289)	907 (832; 989)	1048	73.3 (66.6; 80.7)	353 (328; 380)

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 dose de **Dengvaxia**, independentemente da região, ou seja, Ásia-Pacífico ou América Latina.

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

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

A extrapolação da eficácia é baseada nos dados disponíveis acima e nos resultados gerais. Os dados de imunogenicidade disponíveis de estudos em adultos de 18 a 45 anos em regiões endêmicas mostram que MGTs pós-dose 3 contra cada sorotipo são geralmente mais altos em adultos do que em crianças e adolescentes em CYD14 e CYD15. Portanto, a proteção é esperada em adultos em áreas endêmicas, embora a magnitude real da eficácia em relação à observada em crianças e adolescentes seja desconhecida.

Dados sobre a persistência de anticorpos em longo prazo

Em indivíduos de 6 anos de idade ou mais em áreas endêmicas, foi observada uma diminuição nas MGTs contra todos os 4 sorotipos um ano após a terceira dose e, então, foi observada uma tendência de estabilização nos anos subsequentes. As MGTs em longo prazo para cada sorotipo mantiveram-se acima das MGTs antes da primeira dose.

As MGTs persistiram após a dose 3 até 5 anos em indivíduos com 6 anos de idade ou mais nos estudos CYD14 e CYD15. No ano 5 após a terceira dose, as MGTs ainda eram maiores que as MGTs pré-vacinação, apesar da diminuição das MGTs contra todos os 4 sorotipos em comparação com as MGTs pós-dose 3. Os níveis de MGTs dependem da idade e do status sorológico da dengue na linha de base.

O efeito de uma dose de reforço foi avaliado em indivíduos de 9-50 anos que vivem em áreas endêmicas após um esquema de 3 doses (estudos CYD63, CYD64, CYD65). Nenhum ou modesto aumento transitório dos títulos de Ab neutralizante foram observados após o reforço. O efeito de reforço foi variável entre os sorotipos e estudos. Porque há uma falta/efeito de reforço limitado com **Dengvaxia**, permanece não entendido em termos de mecanismos e implicações clínicas.

Eficácia:

A eficácia clínica 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) conduzido na Tailândia, e 2 estudos de eficácia pivotais em grande escala de Fase III realizados em 5 países cada, sendo o CYD14 na Ásia (Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietnã) e CYD15 na América Latina (Brasil, Colômbia, Honduras, México, Porto Rico).

No estudo de Fase IIb, um total de 4.002 indivíduos com idades entre 4 e 11 anos foram randomizados para receber **Dengvaxia** ou um controle, independentemente de infecção prévia por dengue. Destes sujeitos, 3285 sujeitos foram 6 a 11 anos de idade (2.184 no grupo vacina e 1.101 no grupo controle).

Nos dois estudos pivotais de Fase III (CYD14 e CYD15), um total de aproximadamente 31.000 indivíduos com idades entre 2 e 16 anos foram randomizados para receber **Dengvaxia** ou placebo, independentemente de infecção prévia por dengue. Destes indivíduos, 19.107 indivíduos que receberam **Dengvaxia** (5.193

¹ O estado imunológico contra a dengue na avaliação inicial (isto é, antes da primeira dose), 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.

indivíduos em CYD14 e 13.914 em CYD15) e 9.538 indivíduos que receberam placebo (2.598 em CYD14 e 6.940 em CYD15) tinham 6 a 16 anos de idade.

No início dos ensaios CYD14 e CYD15, a soroprevalência de dengue para a população geral nos locais do ensaio variou de 52,8%-81,1% no CYD14 (Ásia-Pacífico) e 55,7%-92,7% no CYD15 (América Latina).

Os estudos de eficácia foram 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 sintomáticos de dengue virologicamente confirmados (DVC), independentemente da gravidade (vigilância escolar, ligações telefônicas/mensagens de texto por celular ou vistas domiciliares). A detecção ativa de casos sintomáticos de dengue começou no dia da primeira dose e durou até 13 meses após a terceira dose.

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.

Para o desfecho primário, a incidência de casos de DVC sintomáticos ocorridos durante o período de 12 meses a partir de 28 dias após a terceira dose foi comparada entre a vacina e o Grupo Controle.

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.

As análises exploratórias da eficácia da vacina de acordo com o status sorológico da dengue medido pelo teste de neutralização por redução de placa (PRNT50) na linha de base (antes da primeira dose), foram realizadas no subconjunto de imunogenicidade de 2.000 indivíduos cada estudo, CYD14 e CYD15, e 300 indivíduos do CYD23. Dos 2.580 indivíduos de 6 a 16 anos de idade deste subconjunto (aproximadamente 80%) eram soropositivos para dengue no início do estudo, 1.729 indivíduos receberam a vacina (656 indivíduos do CYD14 e 1073 do CYD15) e 851 indivíduos receberam placebo (339 do CYD14 e 512 do CYD15).

Dados de eficácia clínica para indivíduos de 6 a 16 anos de idade em áreas endêmicas e em qualquer estado serológico na consulta inicial

Em indivíduos dos 6 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 dose até o final da fase ativa, isto é, ao longo do período de 25 meses após a primeira dose.

A eficácia de **Dengvaxia** contra casos de DVC grave e contra casos de hospitalização por DVC (ou seja, a internação hospitalar devido a dengue, independente 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 metanálise.

Os resultados de eficácia em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade são apresentados na Tabela 5 para cada um dos dois estudos de eficácia de fase III e na metanálise. Os resultados são apresentados para toda a fase ativa de 25 meses.

Tabela 5: A eficácia da vacina (EV) estimada em indivíduos dos 6 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 dose - PACE

	CYD14 EV % (IC 95%)*	CYD15 EV % (IC 95%)*	CYD23 EV % (95% IC)*	CYD14+CYD15+ CYD23 EV % (95% IC)	CYD14+CYD15 EV % (IC 95%)*
Qualquer sorotipo	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)

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.

Dados de eficácia clínica para indivíduos de 6 a 16 anos de idade em áreas endêmicas, soropositivos para dengue no início do estudo

EV (Eficácia da Vacina) contra casos sintomáticos de DVC (Dengue Virologicamente Confirmada) em indivíduos de 6 a 16 anos de idade

Os resultados de Eficácia Vacinal (EV) de acordo com a análise exploratória de casos de DVC sintomáticos ocorridos durante o período de 25 meses após a primeira dose em indivíduos de 6 a 16 anos de idade, soropositivos na linha de base são mostrados na Tabela 6 para o subconjunto de estudos de imunogenicidade CYD14, CYD15 e CYD23.

Tabela 6: EV contra casos de DVC sintomáticos durante o período de 25 meses após a primeira dose devido a qualquer um dos 4 sorotipos em indivíduos de 6 a 16 anos (soropositivos de dengue na linha de base).

	CYD14	CYD15	CYD23	CYD14+CYD15	CYD14+CYD15+CYD23*
Qualquer sorotipo	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)

*Os resultados agrupados de CYD14, 15 e 23 precisam ser interpretados com cautela por causa de diferenças no teste de confirmação da Dengue e definição de doença febril aguda entre CYD14/15 e CYD23.

Os quatro sorotipos contribuíram para a eficácia geral da vacina (EV). Os dados são limitados porque o estado imunológico inicial foi coletado inicialmente em um subconjunto limitado de indivíduos. EV contra DVC sintomático devido ao sorotipo 1 [76,8 (46,1; 90,0)] e ao sorotipo 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] tende a ser menor em comparação aos sorotipos 3 [89,6 (63,7; 97,0)] e sorotipo 4 [96,5 (73,4; 99,5)] durante o período de 25 meses após a primeira dose, para indivíduos de 6 a 16 anos que são soropositivos no início do estudo (subconjunto de imunogenicidade dos estudos CYD14, CYD15 e CYD23).

A eficácia tende a ser ligeiramente menor nos 6-8 anos de idade em comparação com as crianças de 9-16 anos de idade

EV contra casos de DVC hospitalizados e graves em indivíduos de 6 a 16 anos de idade

Em indivíduos de 6 a 16 anos de idade, soropositivos para dengue no início do estudo (subconjunto de imunogenicidade), dois casos de DVC clinicamente graves do CYD14 e um do CYD15 foram relatados durante o período de 25 meses após a primeira dose no grupo de controle versus nenhum na vacina grupo. Oito casos de DVC hospitalizados no CYD14 foram relatados no grupo de controle versus um no grupo da vacina e dois casos de DVC hospitalizados no CYD15 foram relatados no grupo de controle versus nenhum no grupo da vacina. Esses dados são inconclusivos devido ao baixo número de casos no subconjunto de imunogenicidade. No entanto, a eficácia extrapolada da vacina (1- Hazard Ratio), obtida a partir de uma análise exploratória (agrupados CYD14 + CYD15 + CYD23) durante o período de 25 meses após a primeira dose, é estimada em 89,2% (95% CI: 78,5; 94,6) para DVC hospitalizado e, 95,3% (IC 95%: 68,9; 99,3) para DVC grave.

A eficácia foi avaliada em áreas de endemia moderada-alta. A magnitude da proteção pode não ser extrapolada para outras situações epidemiológicas.

Proteção de longo prazo

Dados limitados sugerem uma tendência de diminuição da eficácia ao longo do tempo. Durante os últimos 2 anos de acompanhamento (Anos 5 e 6) após a dose inicial, a eficácia da vacina contra DVC sintomático (Subconjunto de Imunogenicidade, CYD14+CYD15 agrupado) foi de 14,6% (IC 95%: -74,7; 58,3) nos indivíduos 6 a 16 anos com infecção prévia por dengue. A persistência da eficácia pode variar de acordo com as situações epidemiológicas.

Dados de eficácia clínica para indivíduos de 17 a 45 anos de idade em áreas endêmicas

Nenhum estudo de eficácia clínica foi feito em indivíduos de 17 a 45 anos de áreas endêmicas. A eficácia clínica da vacina é baseada na ponte de dados de imunogenicidade (ver subseção Dados de imunogenicidade para indivíduos de 18 a 45 anos de idade em áreas endêmicas).

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

Indivíduos que não foram previamente infectados pela dengue não devem ser vacinados, pois um risco aumentado de hospitalização pela dengue e dengue clinicamente grave (predominantemente Grau 1 e 2 da Febre Hemorrágica da Dengue - OMS, 1997) foi observado, em indivíduos vacinados e não infectados anteriormente, durante o 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 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).

Triagem de infecção prévia por dengue pré-vacinação

Indivíduos que não foram previamente infectados pela dengue não devem ser vacinados, pois um risco aumentado de hospitalização pela dengue e dengue clinicamente grave (predominantemente Grau 1 e 2 da Febre Hemorrágica da Dengue - OMS, 1997) foi observado, em indivíduos vacinados e não infectados anteriormente, durante o acompanhamento em longo prazo dos estudos clínicos. (Veja a seção 9. Reações Adversas)..

Na ausência de histórico médico que confirme a infecção prévia pelo vírus da dengue, deve ser realizado um teste para confirmação da infecção anterior antes de realizar a vacinação (consulte a Seção 8 - Triagem). Para evitar a vacinação de falsos positivos, apenas métodos de teste com desempenho adequado em termos de especificidade e reatividade cruzada com base na epidemiologia da doença local devem ser usados.

Em áreas não endêmicas ou locais de baixa transmissão, o uso da vacina deve ser restrito a indivíduos com alta probabilidade de exposição futura à dengue.

Quanto menor a proporção de indivíduos soropositivos verdadeiros, maior o risco de falsos soropositivos com qualquer teste usado para determinar o status sorológico da dengue. Assim, o teste pré-vacinação e a vacinação devem ser limitados a indivíduos com alta probabilidade de infecção passada por dengue (por exemplo, indivíduos que viveram antes ou tiveram uma permanência recorrente em áreas endêmicas) e que provavelmente serão expostos à dengue no futuro. O objetivo é minimizar o risco de um teste falso positivo, pois em áreas não endêmicas, a proporção de indivíduos realmente infectados com dengue geralmente é muito baixa.

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

Não há dados clínicos para apoiar a vacinação de indivíduos que vivem em áreas não endêmicas com baixa probabilidade de infecção passada por dengue e que viajam apenas ocasionalmente para áreas endêmicas, portanto a vacinação desses indivíduos não é recomendada.

Precauções relacionadas a reações adversas sérias e graves

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.

Hipersensibilidade

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

Síncope

A síncope (desmaio) pode ocorrer após ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à injeção com agulha. Procedimentos devem estar em vigor para evitar quedas de lesões e para gerenciar reações sincopais.

Doença intercorrente

A administração de **Dengvaxia** deve ser adiada em indivíduos que sofrem de doença febril ou aguda.

A tampa da seringa preenchida contém uma borracha natural derivada do látex, que pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

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 com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante pelo menos um mês após cada dose da vacina.

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.

Os estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à lactação.

Existe uma experiência muito limitada sobre a excreção do vírus da dengue através do leite materno.

Além disso, considerando que a **Dengvaxia** é uma vacina viva atenuada e que há uma experiência muito limitada a partir de dados pós-comercialização com **Dengvaxia** em mulheres lactantes, a vacina é contraindicada durante 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

Dengvaxia tem pouca influência na capacidade de conduzir e utilizar 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.

Dengvaxia foi avaliada em um estudo clínico (688 indivíduos, 9 a 60 anos de idade) com administração concomitante de dTpa (Vacina Triplíce Bacteriana Acelular do tipo Adulto e Vacina de Coqueluche Acelular

Adsorvida), e em dois estudos clínicos com duas vacinas de HPV (Vacinas tetravalentes e bivalente contra HPV) (256 indivíduos, 9 a 17 anos de idade e 233 indivíduos, 9 a 17 anos de idade).

Não houve evidência de aumento da taxa de reatogenicidade ou alteração no perfil de segurança das vacinas quando as vacinas dTpa e HPV foram administradas concomitantemente com **Dengvaxia** em qualquer um desses estudos. As respostas dos anticorpos à vacina **Dengvaxia** e dTpa ou aos componentes da vacina contra o HPV não foram afetadas negativamente pela administração concomitante.

Para a análise de segurança integrada que avaliou a coadministração das vacinas contra o papilomavírus humano (HPV) tetravalentes ou bivalentes com **Dengvaxia**, apenas os grupos sequenciais foram considerados.

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

Triagem

Dengvaxia[®] só deve ser administrada em indivíduos com infecção prévia por dengue. A infecção prévia por dengue deve ser confirmada por um teste documentado no histórico médico do indivíduo ou teste realizado antes da vacinação (Veja a seção 5. Advertências e Precauções).

Em áreas não endêmicas ou locais de baixa transmissão, quanto menor a proporção de verdadeiros soropositivos, maior o risco de falsos soropositivos com qualquer teste usado para determinar o status sorológico da dengue. Assim, os testes realizados antes da vacinação devem ser limitados a indivíduos que estiveram em contato potencial com o vírus da dengue (por exemplo, indivíduos que viveram antes ou tiveram permanência recorrente em áreas endêmicas) e que provavelmente serão expostos à dengue no futuro. O objetivo é minimizar o risco de um teste falso positivo, pois em áreas não endêmicas, a proporção de indivíduos realmente infectados pela dengue é geralmente muito baixa.

Posologia

Crianças e adultos de 6 a 45 anos

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

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

Dose de reforço

A necessidade e o tempo apropriado da dose de reforço após a imunização primária com a **Dengvaxia** não foi estabelecida.

População pediátrica com menos de 6 anos

Dengvaxia não deve ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade.

A segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças com menos de 6 anos.

Modo de usar

A imunização deve ser realizada por injeção subcutânea (SC) preferencialmente na parte superior do braço na região do deltoide.

Não administrar por via intravascular.

Precauções especiais para descarte e manuseio

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

Dengvaxia deve ser reconstituída antes da administração.

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).

1. Coloque uma agulha estéril na seringa pré-preenchida para a transferência do diluente. A agulha deve ser encaixada firmemente na seringa, girando-a um quarto de volta.
2. Transfira todo o conteúdo da seringa pré-preenchida para o frasco contendo o pó.
3. Agite suavemente até que o pó esteja completamente dissolvido.

A suspensão deve ser inspecionada visualmente antes da administração. Após a reconstituição, **Dengvaxia** é um líquido límpido e incolor com possível presença de partículas brancas a translúcidas (de natureza endógena).

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.

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.

1. Use uma seringa e agulha estéreis para a transferência do diluente.
2. Transfira todo o conteúdo do frasco de diluente (com uma tampa removível cinza escuro) para o frasco contendo o pó (tampa removível marrom médio).
3. Agite suavemente até que o pó esteja completamente dissolvido.

A suspensão deve ser inspecionada visualmente antes da administração. Após a reconstituição, **Dengvaxia** é um líquido límpido e incolor com possível presença de partículas brancas a translúcidas (de natureza endógena).

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. 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).

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 6 anos ou mais

Um total de aproximadamente 24.738 indivíduos dos 6 aos 60 anos de idade receberam pelo menos uma dose da formulação final de **Dengvaxia**, de acordo com o esquema de vacinação preconizado, em 19 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 1.785 indivíduos dos 18 aos 60 anos de idade e 22.953 indivíduos dos 6 aos 17 anos de idade, independente do estado sorológico da dengue antes da vacinação. A reatogenicidade foi avaliada em um subconjunto de 6.219 indivíduos, incluindo 1.785 indivíduos dos 18 aos 60 anos de idade e 4.434 indivíduos dos 6 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 dose 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 dose de **Dengvaxia**. O banco de dados permitiu a detecção de eventos adversos (EAs) que ocorreram com frequência de 0,1% ou acima.

Em indivíduos dos 6 aos 60 anos de idade, as reações adversas (RAs) relatadas mais frequentemente após qualquer dose de **Dengvaxia** foram dor de cabeça, dor no local da injeção, mal-estar e mialgia.

Em indivíduos de 6 a 45 anos de idade, as reações mais frequentemente relatadas independentemente do status sorológico da dengue antes da vacinação, foram cefaleia (51%), dor no local da injeção (49%), mal-estar (41%), mialgia (41%), astenia (32%) e febre (14%).

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 dose 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 dose de **Dengvaxia** em comparação com a primeira dose.

Reações alérgicas, incluindo anafiláticas, foram relatadas muito raramente.

No geral, as mesmas reações adversas, mas em frequências mais baixas, foram observadas em indivíduos soropositivos para dengue.

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 dose, para indivíduos de 6 a 17 anos de idade, são apresentados na Tabela 7, baseada nos dados de segurança coletados durante os estudos clínicos.

Tabela 7: Reações adversas de estudos clínicos - indivíduos de 6 a 17 anos de idade

Classe do sistema-órgão	Muito comum ($\geq 10\%$)	Comum ($\geq 1\%$ and $< 10\%$)	Incomum ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$)	Rara ($\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$)
Infecções e infestações	N/A	N/A	Infecção do trato respiratório superior	Nasofaringite
Desordem do Sistema Nervoso	Dor de cabeça	N/A	N/A	Tontura
Desordem respiratórias, torácicas e do mediastino	N/A	N/A	N/A	Rinorreia, tosse, dor orofaríngea
Desordem gastrointestinal	N/A	N/A	Vômito	Nausea
Desordem do sistema cutâneo e subcutâneo	N/A	N/A	N/A	Erupção cutânea, Urticária
Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	N/A	N/A	Dor no pescoço
Desordens gerais e condição do local de administração	Mal-estar, astenia, febre, reações no local da injeção (dor, eritema)	Inchaço no local da injeção	Reação no local da injeção (prurido, hemorragia com induração, hematomas)	Arrepios

Tabela 8: Reações adversas de estudos clínicos – Indivíduos dos 18 aos 60 anos de idade

Classificação sistema/órgão	Muito comum (≥ 10%)	Comum (≥ 1% e < 10%)	Incomum (≥ 0,1% e < 1%)	Rara (>0,01% e <0,1%)
Infecções e infestações	NA	NA	Nasofaringite, Infecção do trato respiratório superior	NA
Distúrbios do sangue e sistema linfático	NA	NA	Linfadenopatia	NA
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	NA	Tontura, enxaqueca, Neuralgia, Parestesia	NA
Distúrbios respiratório, torácicos e mediastinais	NA	NA	Dor orofaríngea, Tosse, Rinorreia, Congestão nasal	NA
Distúrbios gastrintestinais	NA	NA	Náusea, Vômito, Boca seca	NA
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	NA	NA	"Rash" (exantema),	NA
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Mialgia	NA	Dor no pescoço, artralgia	NA
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)	Fadiga, doença semelhante a gripe, Dor no local da injeção (induração, hemorragia, calor), Arrepios.	NA

NA: Não aplicável

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 dose 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. Ao longo de um período de 6 anos, em indivíduos sem infecção prévia por dengue, o risco de dengue grave é aumentado em 2,31 vezes (IC 95%: 0,70; 7,66) em indivíduos de 6 a 16 anos de idade vacinados com **Dengvaxia** em comparação com indivíduos não vacinados na mesma faixa etária. Em indivíduos de 6 anos de idade ou mais, foi estimado que durante um acompanhamento de 6 anos, cerca de 12 casos adicionais de dengue com hospitalização ou 3 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 dose.

Este risco aumentado não foi observado em indivíduos que foram previamente infectados pelo vírus da dengue, onde estimou-se que 19 casos de dengue com hospitalização ou 5 casos de dengue grave poderiam ser prevenidos a cada 1000 vacinados com infecção prévia por dengue durante 6 anos de acompanhamento desde a primeira dose.

População pediátrica

- **Dados pediátricos em indivíduos de 6 a 17 anos de idade**

Na população pediátrica, febre e eritema no local da injeção foram observados com maior frequência (muito comum) do que em adultos (comum).

Urticária (raro) foi relatada apenas em indivíduos de 6 a 17 anos de idade (nenhuma em adultos).

- **Dados pediátricos em indivíduos abaixo de 6 anos de idade, ou seja, fora da idade de indicação**

Os dados disponíveis não suportam a segurança e eficácia para indivíduos dos 2 aos 5 anos de idade.

O subconjunto de reatogenicidade em indivíduos com menos de 6 anos de idade inclui 2.192 indivíduos da seguinte forma: 1.287 indivíduos com menos de 2 anos de idade e 905 indivíduos entre 2 e 5 anos de idade.

Em indivíduos de 2 a 5 anos de idade, em comparação com indivíduos acima de 6 anos de idade, inchaço no local da injeção foi relatado com mais frequência (frequência: muito comum), e eventos adversos adicionais foram relatados (frequência: pouco frequente): exantema maculopapular e diminuição do apetite.

Em indivíduos de 2 a 5 anos de idade, sem infecção prévia por dengue, dados de acompanhamento de segurança a longo prazo mostraram um risco aumentado de doença de dengue que requer hospitalização, incluindo dengue clinicamente grave em indivíduos vacinados em comparação com indivíduos não vacinados.

Em indivíduos com menos de 2 anos de idade, as reações adversas notificadas com mais frequência após qualquer dose de **Dengvaxia** foram febre, irritabilidade, perda de apetite, choro anormal e sensibilidade no local da injeção.

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 adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Por favor, também informe à empresa entrando em contato com o Atendimento ao Consumidor (SAC) para acompanhamento adequado.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose foi relatado. Entretanto, em caso de superdose, é recomendado entrar em contato com o Atendimento ao Consumidor (SAC) 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 1.8326.0337

Farmacêutico Responsável: Ricardo Jonsson

CRF-SP nº 40.796

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda

Rua Conde Domingos Papaiz, 413

Suzano – SP

CEP 08613-010

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Fabricado por:

Sanofi Pasteur

Val de Reuil, França

IB260620A

Atendimento ao consumidor
@ sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/12/2022.

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
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/11/2020	3848605/20-9	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	05/12/2022	2. Resultados de Eficácia 6. Interações Medicamentosas	VPS	- PO LIOF CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - PO LIOF CT 5 FA VD TRANS X 5 DOSES + 5 FA VD TRANS X 2,5 ML
01/08/2022	4481856/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/11/2020	3848582/20-6	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos.	04/05/2022	VPS 6. Interações Medicamentosas VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VPS/VP	- PO LIOF CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - PO LIOF CT 5 FA VD TRANS X 5 DOSES + 5 FA VD TRANS X 2,5 ML
18/01/2021	0226998/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/01/2021	0226998/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/01/2021	Dizeres legais	VP/VPS	- PO LIOF CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - PO LIOF CT 5 FA VD TRANS X 5 DOSES + 5 FA VD TRANS X 2,5 ML

19/12/2019	3510581/19-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/12/2019	3510581/19-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/12/2019	VPS 5. Advertências e Precauções VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VPS/VP	- PO LIOF CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - PO LIOF CT 5 FA VD TRANS X 5 DOSES + 5 FA VD TRANS X 2,5 ML
13/09/2019	2169495/19-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/03/2019	0290890/19-5	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	DIZERES LEGAIS	VPS/VP	-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	0999849/18-7	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/VP	-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)
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/VP	-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)
29/11/2017	22461281/71	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula -	29/11/2017	22461281/71	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC	29/11/2017	Seção 4 Seção 8	VP	-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)

		RDC 60/12			60/12				
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/VP	-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/VP	-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)
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/VP	-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)