



Qdenga[®]
vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada)

Takeda Pharma Ltda.

Pó Liofilizado para Solução Injetável

Sorotipo 1,2,3 e 4 do vírus da

dengue

QDENGAR[®]

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

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado e diluente para solução injetável em embalagens contendo:

- 1 frasco-ampola com pó liofilizado e 1 frasco-ampola com 0,5 mL de diluente ou;
- 10 frascos-ampola com pó liofilizado e 10 frascos-ampola com 0,5 mL de diluente.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO DOS 4 AOS 60 ANOS

COMPOSIÇÃO

Após a reconstituição, cada dose (0,5 mL) contém:

Sorotipo 1 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 3,3 \log_{10}$ UFP**/dose

Sorotipo 2 do vírus da dengue (vivo, atenuado)#: $\geq 2,7 \log_{10}$ UFP**/dose

Sorotipo 3 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 4,0 \log_{10}$ UFP**/dose

Sorotipo 4 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 4,5 \log_{10}$ UFP**/dose

*Produzido em células Vero por tecnologia de DNA recombinante. Genes de proteínas de superfície específicas do sorotipo introduzidos no arcabouço do dengue tipo 2. Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGMs).

#Produzido em células Vero por tecnologia de DNA recombinante.

**UFP = unidades formadoras de placas.

Excipientes: trealose di-hidratada, poloxaleno, albumina sérica humana, fosfato de potássio monobásico, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloreto de potássio e cloreto de sódio.

Diluente: cloreto de sódio e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

QDENGAR é indicada para a prevenção de dengue em indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica de QDENGAR foi avaliada no estudo DEN-301, um estudo pivotal de fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, conduzido em cinco países da América Latina (Brasil, Colômbia, República Dominicana, Nicarágua e Panamá) e em três países da Ásia (Sri Lanka, Tailândia e Filipinas). Um total de 20.099 crianças e adolescentes entre 4 e 16 anos de idade foram randomizadas (na proporção de 2:1) para receber QDENGAR ou placebo, independente se tinham ou não infecção prévia por dengue.

A eficácia foi avaliada por meio de vigilância ativa ao longo de toda a duração do estudo. Foi requisitado que qualquer participante com doença febril (definida como temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em qualquer 2 de 3 dias consecutivos) visitasse o centro do estudo para avaliação da dengue pelo investigador. Essa solicitação era lembrada pelo menos semanalmente aos participantes/responsáveis legais para maximizar a detecção de todos os casos sintomáticos de dengue confirmada virologicamente (DCV). Os episódios febris foram confirmados por um método quantitativo e validado de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), para detectar sorotipos específicos da dengue.

Dados de eficácia clínica para participantes de 4 a 16 anos de idade

Os resultados da eficácia da vacina (EV), de acordo com o desfecho primário (dengue confirmada virologicamente - DCV - ocorrendo de 30 dias a 12 meses após a segunda injeção) são mostrados na Tabela 1. A idade média da população do estudo de acordo com o protocolo foi de 9,6 anos (desvio padrão de 3,5 anos), com 12,7% dos participantes nas faixas etárias de 4-5 anos, 55,2% de 6-11 anos e 32,1% de 12-16 anos. Destes, 46,5% eram da Ásia e 53,5% da América Latina, 49,5% eram do sexo feminino e 50,5% do sexo masculino. A sorologia na linha de base (estado sorológico antes da primeira injeção) para dengue foi avaliada em todos os participantes pelo teste de microneutralização (MNT₅₀) para permitir a avaliação da eficácia da vacina (EV) em função do estado imune prévio (estado sorológico na linha de base). O percentual da população total da coorte, com estado sorológico negativo para dengue na linha de base foi de 27,7%.

Tabela 1: Eficácia da vacina (EV) na prevenção de DCV causada por qualquer dos sorotipos, a partir de 30 dias até 12 meses após a segunda injeção no Estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo)^a

	QDENG N = 12.700 ^b	Placebo N = 6.316 ^b
Dengue sintomática, n (%)	61 (0,5)	149 (2,4)
Eficácia da vacina (IC de 95%) (%)	80,2 (73,3, 85,3)	
Valor de p	< 0,001	

IC: intervalo de confiança; n: número de participantes com febre; N: número total de participantes; DCV: dengue confirmada virologicamente.

^a análise primária dos dados de eficácia foi baseada no conjunto de acordo com o protocolo, que consistiu em todos os participantes randomizados que não tiveram nenhuma violação importante do protocolo, incluindo não receber as duas doses da atribuição correta da QDENG ou placebo.

^b Número de participantes avaliados.

Os resultados da EV de acordo com os desfechos secundários, na prevenção de hospitalização devido à dengue sintomática, na prevenção de dengue sintomática por estado sorológico, por sorotipo, e na prevenção de dengue grave são apresentados na Tabela 2. Para dengue grave, dois tipos de desfechos foram considerados: casos de DCV clinicamente graves e casos de DCV que atenderam aos critérios de dengue hemorrágica (DH) pela classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1997. Os critérios usados no Estudo DEN-301 para a avaliação da gravidade de DCV por um Comitê independente de adjudicação de casos de dengue (DCAC) foram baseados nas diretrizes da OMS de 2009. O DCAC avaliou todos os casos de internação por DCV utilizando critérios pré-definidos que incluíram avaliação de alterações hemorrágicas, extravasamento de plasma, função hepática, função renal, função cardíaca, sistema nervoso central e choque. No Estudo DEN-301, os casos de DCV que atendem aos critérios da OMS de 1997 para DH foram identificados usando um algoritmo programado, ou seja, sem utilizar interpretação médica. Em geral, os critérios incluíram a presença de febre com duração de 2 a 7 dias, tendência à hemorragia, trombocitopenia e evidência de extravasamento de plasma.

Tabela 2: Eficácia da vacina na prevenção de hospitalização por DCV, na prevenção de DCV por sorotipo da dengue, na prevenção de DCV de acordo com a sorologia para dengue na linha de base e na prevenção de formas graves da dengue, avaliada desde 30 dias até 18 meses após a segunda dose da vacina no estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo)

	QDENG N=12.700 ^a	Placebo N=6.316 ^a	EV (IC de 95%)
EV na prevenção de hospitalizações por DCV^b, n (%)			
Hospitalização por dengue sintomática ^c	13 (< 0,1)	66 (1,0)	90,4 (82,6, 94,7) ^d
EV na prevenção de DCV por sorotipo da dengue, n (%)			
Dengue sintomática causada por DENV-1	38 (0,3)	62 (1,0)	69,8 (54,8, 79,9) ^c
Dengue sintomática causada por DENV-2	8 (< 0,1)	80 (1,3)	95,1 (89,9, 97,6) ^c
Dengue sintomática causada por DENV-3	63 (0,5)	60 (0,9)	48,9 (27,2, 64,1) ^c
Dengue sintomática causada por DENV-4	5 (< 0,1)	5 (< 0,1)	51,0 (-69,4, 85,8)
EV na prevenção de dengue sintomática de acordo com a sorologia para dengue na linha de base, n (%)			
Dengue sintomática em todos os participantes	114 (0,9)	206 (3,3)	73,3 (66,5, 78,8) ^c
Dengue sintomática em indivíduos soropositivos na linha de base	75 (0,8)	150 (3,3)	76,1 (68,5, 81,9) ^c
Dengue sintomática em indivíduos soronegativos na linha de base	39 (1,1)	56 (3,2)	66,2 (49,1, 77,5) ^c
EV na prevenção de DH causada por qualquer sorotipo, n (%)			
Global	2 (< 0,1)	7 (0,1)	85,9 (31,9, 97,1) ^c
EV na prevenção da dengue grave causada por qualquer sorotipo, n (%)			
Global	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)	2,3 (-97,5, 91,1)

EV: eficácia da vacina; IC: intervalo de confiança; n: número de participantes; DCV: dengue confirmada virologicamente; DENV: sorotipo do vírus da dengue; DH: dengue hemorrágica

^a Número de participantes avaliados.

^b Desfecho secundário principal.

^c A maioria dos casos observados foi devido ao DENV-2 (0 caso para QDENG e 46 casos para Placebo)

^d Valor de p < 0,001.

O início precoce da proteção foi observado com uma EV exploratória de 81,1% (IC de 95%: 64,1%, 90,0%) contra a DCV causada por todos os sorotipos em análise conjunta a partir da primeira dose até a segunda dose.

Proteção de longo prazo

No estudo DEN-301, várias análises exploratórias foram conduzidas para estimar a proteção de longo prazo desde a primeira dose até 4,5 anos após a segunda dose (Tabela 3).

Tabela 3: Eficácia da vacina na prevenção de DCV e hospitalização em geral, de acordo com a sorologia para dengue na linha de base, e contra sorotipos individuais de acordo com a sorologia na linha de base desde a primeira dose até 54 meses após a segunda dose no estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo)

	QDENG n/N	Placebo n/N	EV (95% IC) na prevenção de DCV ^a	QDENG n/N	Placebo n/N	EV (95% IC) na prevenção de hospitalizações por DCV ^a
Geral	442/13380	547/6687	61,2 (56,0, 65,8)	46/13380	142/6687	84,1 (77,8, 88,6)
Soronegativos na linha de base, N=5.546						
Qualquer sorotipo	147/3714	153/1832	53,5 (41,6, 62,9)	17/3714	41/1832	79,3 (63,5, 88,2)
DENV-1	89/3714	79/1832	45,4 (26,1, 59,7)	6/3714	14/1832	78,4 (43,9, 91,7)
DENV-2	14/3714	58/1832	88,1 (78,6, 93,3)	0/3714	23/1832	100 (88,5, 100) ^b
DENV-3	36/3714	16/1832	-15,5 (-108,2, 35,9)	11/3714	3/1832	-87,9 (-573,4, 47,6)
DENV-4	12/3714	3/1832	-105,6 (-628,7, 42,0)	0/3714	1/1832	NF ^c
Soropositivos na linha de base, N=14.517						
Qualquer sorotipo	295/9663	394/4854	64,2 (58,4,69,2)	29/9663	101/4854	85,9 (78,7, 90,7)
DENV-1	133/9663	151/4854	56,1 (44,6, 65,2)	16/9663	24/4854	66,8 (37,4, 82,3)
DENV-2	54/9663	135/4854	80,4 (73,1, 85,7)	5/9663	59/4854	95,8 (89,6, 98,3)
DENV-3	96/9663	97/4854	52,3 (36,7, 64,0)	8/9663	15/4854	74,0 (38,6, 89,0)
DENV-4	12/9663	20/4854	70,6 (39,9, 85,6)	0/9663	3/4854	NF ^c

EV: eficácia da vacina, IC: intervalo de confiança, DCV: dengue confirmado virologicamente, n: número de indivíduos, N: número de indivíduos avaliados, NF: não fornecido

^a Análises exploratórias; o estudo não foi desenvolvido nem projetado para demonstrar uma diferença entre a vacina e o grupo placebo

^b Aproximado usando um IC de 95% unilateral

^c Estimativa de EV não fornecida, pois foram observados menos de 6 casos, tanto para QDENG quanto para placebo

Além disso, a EV na prevenção de dengue hemorrágica causada por qualquer sorotipo foi de 70,0% (IC de 95%: 31,5%, 86,9%) e na prevenção de casos de DCV clinicamente graves causados por qualquer sorotipo foi de 70,2% (IC de 95%: IC: -24,7%, 92,9%).

Na análise ano a ano até quatro anos e meio após a segunda dose, a EV na prevenção de DCV foi demonstrada para todos os quatro sorotipos em participantes soropositivos para dengue na linha de base. Em participantes soronegativos na linha de base, a EV foi demonstrada para DENV-1 e DENV-2, mas não sugerida para DENV-3 e não pôde ser mostrada para DENV-4 devido à menor incidência de casos (Tabela 4).

Tabela 4: Eficácia da vacina na prevenção de DCV e hospitalização em geral e de acordo com a sorologia na linha de base em avaliações anuais, iniciadas 30 dias após a segunda dose no estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo)

		EV (IC de 95%) na prevenção por DCV febril N ^a = 19.021	EV (IC de 95%) na prevenção de hospitalização devido à DCV febril N ^a = 19.021
Ano 1 ^b	Total	80,2 (73,3, 85,3)	95,4 (88,4, 98,2)

	Por estado sorológico para dengue na avaliação inicial, n (%)		
	Soropositivos	82,2 (74,5, 87,6)	94,4 (84,4, 98,0)
	Soronegativos	74,9 (57,0, 85,4)	97,2 (79,1, 99,6)
Ano 2 ^c	Total	56,2 (42,3, 66,8)	76,2 (50,8, 88,4)
	Por estado sorológico para dengue na avaliação inicial, n (%)		
	Soropositivo	60,3 (44,7, 71,5)	85,2 (59,6, 94,6)
	Soronegativos	45,3 (9,9, 66,8)	51,4 (-50,7, 84,3)
Ano 3 ^d	Total	45,0 (32,9, 55,0)	70,8 (49,6, 83,0)
	Por estado sorológico para dengue na avaliação inicial, n (%)		
	Soropositivos	48,7 (34,8, 59,6)	78,4 (57,1, 89,1)
	Soronegativos	35,5 (7,4, 55,1)	45,0 (-42,6, 78,8)
Ano 4 ^e	Total	62,8 (41,4, 76,4)	96,4 (72,2, 99,5)
	Por estado sorológico para dengue na avaliação inicial, n (%)		
	Soropositivos	64,1 (37,4, 79,4)	94,0 (52,2, 99,3)
	Soronegativos	60,2 (11,1, 82,1)	NF ^f

EV: eficácia da vacina, IC: intervalo de confiança, DCV: dengue confirmada virologicamente, NF: não fornecido, N: número total de participantes no conjunto de análise.

^a O número de participantes avaliados em cada ano é diferente.

^b Ano 1 refere-se a 11 meses com início 30 dias após a segunda dose.

^c Ano 2 refere-se a 13 a 24 meses após a segunda dose.

^d Ano 3 refere-se a 25 a 36 meses após a segunda dose.

^e Ano 4 refere-se a 37 a 48 meses após a segunda dose.

^f A estimativa de EV não foi fornecida, pois foram observados menos de 6 casos, tanto para QDENGGA quanto para placebo.

Eficácia clínica para participantes a partir de 17 anos de idade

Não foi realizado estudo de eficácia clínica em indivíduos dos 17 anos aos 60 anos de idade. A eficácia de QDENGGA em participantes a partir de 17 anos de idade é inferida com base no conceito de “ponte imunológica” utilizando como base a eficácia demonstrada em participantes de 4 a 16 anos de idade,(veja abaixo).

Imunogenicidade

Na ausência de correlatos de proteção para a dengue, a relevância clínica dos dados de imunogenicidade ainda precisa ser compreendida por completo.

Dados de imunogenicidade para participantes de 4 a 16 anos de idade em áreas endêmicas

A média geométrica de títulos (GMT) de acordo com a sorologia para dengue na linha de base, em participantes de 4 a 16 anos no estudo DEN-301 são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5: Imunogenicidade por sorologia na linha de base para dengue no estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo para imunogenicidade)^a

	Soropositivos na linha de base		Soronegativos na linha de base	
	Pré-vacinação N = 1.816*	1 mês Pós-dose 2 N = 1.621	Pré-vacinação N=702	1 mês Pós-dose 2 N = 641
DENV-1				
GMT	411,3	2.115,2	5,0	184,2
IC de 95%	(366,0, 462,2)	(1.957,0, 2.286,3)	NE**	(168,6, 201,3)
DENV-2				
GMT	753,1	4.897,4	5,0	1.729,9
IC de 95%	(681,0, 832,8)	(4.645,8, 5.162,5)	NE**	(1.613,7, 1.854,6)
DENV-3				
GMT	357,7	1.761,0	5,0	228,0
IC de 95%	(321,3, 398,3)	(1.645,9, 1.884,1)	NE**	(211,6, 245,7)
DENV-4				

GMT	218,4	1.129,4	5,0	143,9
IC de 95%	(198,1, 240,8)	(1.066,3, 1.196,2)	NE**	(133,6, 155,1)

N: número de participantes avaliados; DENV: vírus da dengue; GMT: média geométrica de títulos ; IC: intervalo de confiança; NE: não estimado

a O subgrupo de imunogenicidade foi um subgrupo de participantes selecionado aleatoriamente, dentro da coorte total de participantes de acordo com o protocolo.

* Para DENV-2 e DENV-3: N = 1.815

** Todos os participantes tinham valores de GMT abaixo do LID (10) (limite inferior de detecção), portanto, foram relatados como 5 sem nenhum valor de IC.

Dados de imunogenicidade para participantes de 18 a 60 anos de idade em áreas não endêmicas

A imunogenicidade de QDENGGA em adultos de 18 a 60 anos de idade foi avaliada no DEN-304, um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e de Fase 3, em um país não endêmico (EUA). A GMT pós-dose 2 está descrita na Tabela 6.

Tabela 6: GMTs de anticorpos neutralizantes para dengue no estudo DEN-304 (na coorte, de acordo com o protocolo)

	Soropositivos na linha de base*		Soronegativos na linha de base*	
	Pré-vacinação N=68	1 mês Pós-dose 2 Pós-vacinação N = 67	Pré-vacinação N=379	1 mês Pós-dose 2 Pós-vacinação N = 367
DENV-1				
GMT	13,9	365,1	5,0	268,1
IC de 95%	(9,5, 20,4)	(233,0, 572,1)	NE**	(226,3, 317,8)
DENV-2				
GMT	31,8	3.098,0	5,0	2.956,9
IC de 95%	(22,5, 44,8)	(2.233,4, 4.297,2)	NE**	(2.635,9, 3.316,9)
DENV-3				
GMT	7,4	185,7	5,0	128,9
IC de 95%	(5,7, 9,6)	(129,0, 267,1)	NE**	(112,4, 147,8)
DENV-4				
GMT	7,4	229,6	5,0	137,4
IC de 95%	(5,5, 9,9)	(150,0, 351,3)	NE**	(121,9, 155,0)

N: número de participantes avaliados; DENV: vírus da dengue; GMT: média geométrica de títulos ; IC: intervalo de confiança; NE: não estimado

*Dados agrupados dos Lotes 1, 2 e 3 da vacina tetravalente contra a dengue

** Todos os participantes tinham valores de GMT abaixo do LID (10), portanto, foram relatados como 5 sem nenhum valor de IC

A extrapolação de eficácia é baseada nos dados de imunogenicidade e resultados de uma análise de não inferioridade, comparando GMTs pós-vacinação nas populações soronegativas para dengue na avaliação inicial do DEN-301 e DEN-304 (Tabela 7). A proteção contra a dengue é esperada em adultos, embora a magnitude real da eficácia em relação àquela observada em crianças e adolescentes seja desconhecida.

Tabela 7: Proporção da GMT entre participantes soronegativos para dengue na linha de base nos estudos DEN-301 (4 a 16 anos) e DEN-304 (18 a 60 anos) (na coorte, de acordo com o protocolo para imunogenicidade)

Razão de GMT* (IC de 95%)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1m pós-2. ^a dose	0,69 (0,58, 0,82)	0,59 (0,52, 0,66)	1,77 (1,53, 2,04)	1,05 (0,92, 1,20)
6m pós-2. ^a dose	0,62 (0,51, 0,76)	0,66 (0,57, 0,76)	0,98 (0,84, 1,14)	1,01 (0,86, 1,18)

DENV: vírus da dengue; GMT: média geométrica de títulos; IC: intervalo de confiança; m: mês(es)

*Não inferioridade: limite superior do IC de 95% menor que 2,0.

Persistência de anticorpos a longo prazo

A persistência a longo prazo de anticorpos neutralizantes foi demonstrada no estudo DEN-301, com títulos que permaneceram bem acima dos níveis pré-vacinação para todos os quatro sorotipos, até 51 meses após a primeira dose.

Referências Bibliográficas

López-Medina E, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. TIDES study group. Efficacy of a dengue vaccine candidate (TAK-003) in healthy children and adolescents two years after vaccination. *J Infect Dis.* 2021;jiaa761. doi: 10.1093/infdis/jiaa761. Epub ahead of print.

Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Rivera IE, et al. Long-term safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate in children and adults: a randomized, placebo-controlled, phase 2 study. *J Infect Dis.* 2020 Jul 13;:jiaa406. doi: 10.1093/infdis/jiaa406. Epub ahead of print.

Michlmayr D, Andrade P, Nascimento EJM, et al. Characterization of the Type-Specific and Cross-Reactive B-Cell Responses Elicited by a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine. *J Infect Dis.* 2021 Feb 3;223(2):247-257. doi: 10.1093/infdis/jiaa346.

Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1434-1443. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30556-0.

Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, et al. Supplementary Appendix. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1434-1443.

Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. TIDES study group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1423-1433. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30414-1. Erratum in: *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1114.

Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. Supplementary Appendix. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1423-1433.

Turner M, Papadimitriou A, Winkle P, et al. Immunogenicity and safety of lyophilized and liquid dengue tetravalent vaccine candidate formulations in healthy adults: a randomized, phase 2 clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Oct 2;16(10):2456-2464. doi: 10.1080/21645515.2020.1727697.

Tricou V, Low JG, Oh HM, et al. Safety and immunogenicity of a single dose of a tetravalent dengue vaccine with two different serotype-2 potencies in adults in Singapore: A phase 2, double-blind, randomised, controlled trial. *Vaccine.* 2020 Feb 5;38(6):1513-1519. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.11.061.

Biswal S, Reynales H, Sáez-Llorens X, et al. TIDES Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):2009-2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903869.

Biswal S, Reynales H, Sáez-Llorens X, et al. Supplementary Appendix. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *NEJM.* 2019. 21;381(21):2009-2019.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacinas virais.

Código ATC: J07BX04

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: QDENGGA contém vírus vivos atenuados da dengue.

O principal mecanismo de ação de QDENGGA consiste em permitir a replicação do vírus vacinal localmente e induzir respostas imunológicas humorais e celulares contra os quatro sorotipos do vírus da dengue.

Propriedades farmacocinéticas

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com QDENGGA.

Dados de segurança pré-clínicos: Dados pré-clínicos de segurança revelam não haver nenhum risco especial para seres humanos em estudos convencionais de dose única, tolerância local, toxicidade de doses repetidas e toxicidade para reprodução e desenvolvimento. Em um estudo de distribuição e propagação, não houve propagação do RNA de QDENGGA nas fezes e na urina, confirmando um baixo risco de propagação de vírus vacinal no ambiente ou transmissão por vacinados. Um estudo de virulência neurológica mostra que QDENGGA não é neurotóxica. Embora nenhum perigo relevante tenha sido identificado, a relevância dos estudos de toxicidade reprodutiva é limitada, uma vez que coelhos não são permissivos à infecção pelo vírus da dengue.

4. CONTRAINDICAÇÕES

QDENGGA é contraindicada nos casos de:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente listado na seção COMPOSIÇÃO ou hipersensibilidade à uma dose anterior de QDENGGA;
- Indivíduos com imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo aqueles recebendo terapias imunossupressoras tais como quimioterapia ou altas doses de corticosteroides sistêmicos (p. ex., 20 mg/dia ou 2 mg/kg/dia de prednisona por duas semanas ou mais) dentro de quatro semanas anteriores à vacinação, assim como ocorre com outras vacinas vivas atenuadas.
- Indivíduos com infecção por HIV sintomática ou infecção por HIV assintomática quando acompanhada por evidência de função imunológica comprometida.
- Mulheres grávidas. (veja seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
- Mulheres em período de amamentação. (veja seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas.

Este medicamento é contraindicado para mulheres em período de amamentação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anafilaxia

Assim como com todas as vacinas injetáveis, a supervisão e o tratamento médico adequados devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina.

Revisão do histórico médico

A vacinação deve ser precedida por uma revisão do histórico médico (especialmente no que diz respeito à vacinação anterior e possíveis reações de hipersensibilidade que ocorreram após a vacinação).

Doença concomitante

A vacinação com QDENGGA deve ser adiada em pacientes que apresentem doença febril aguda grave. A presença de uma infecção leve, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Limitações da efetividade da vacina

Uma resposta imunológica protetora com QDENGGA pode não ser induzida em todas as pessoas vacinadas contra todos os sorotipos do vírus da dengue, e pode diminuir ao longo do tempo (veja a seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Atualmente não se sabe se uma ausência de proteção poderia resultar em um aumento na gravidade da dengue. Recomenda-se que as medidas de proteção pessoal contra picadas de mosquito sejam mantidas após a vacinação. Os pacientes devem procurar atendimento médico se desenvolverem sinais de alerta ou sintomas da doença da dengue.

Não há dados sobre o uso de QDENGGA em pessoas acima de 60 anos de idade e dados limitados em pacientes com condições médicas crônicas.

Reações relacionadas à ansiedade

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação com a vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha. É importante que sejam realizadas precauções para evitar lesões causadas por desmaios.

Mulheres com potencial para engravidar

Assim como acontece com outras vacinas vivas atenuadas, mulheres com potencial para engravidar devem evitar a gravidez durante pelo menos um mês após a vacinação.

Outros

QDENGGA não deve ser administrada por injeção intravascular, intradérmica ou intramuscular.

Excipientes

QDENGGA contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,5 mL, ou seja, é essencialmente "isento de sódio". QDENGGA contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose de 0,5 mL, ou seja, essencialmente "livre de potássio".

Fertilidade, gravidez e lactação:

- Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar devem evitar a gravidez durante pelo menos um mês após a vacinação. Mulheres que pretendem engravidar devem ser aconselhadas a adiar a vacinação.

- Gravidez

Os estudos em animais são insuficientes com relação à toxicidade reprodutiva (veja seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

A quantidade de dados sobre o uso de QDENGGA em mulheres grávidas é muito limitada. Esses dados não são suficientes para concluir quanto à ausência de possíveis efeitos de QDENGGA na gravidez, no desenvolvimento embriofetal, no parto e no desenvolvimento pós-natal.

QDENGGA é uma vacina viva atenuada; portanto, QDENGGA é contraindicada durante a gestação (veja seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas.

- Lactação

Não se sabe se QDENGGA é excretada no leite humano. Um risco para recém-nascidos ou lactentes não pode ser excluído. QDENGGA é contraindicada durante a amamentação (veja seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

- Fertilidade

Os estudos em animais são insuficientes com relação à toxicidade reprodutiva (veja seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Não foram conduzidos estudos específicos sobre fertilidade em humanos.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: QDENGGA possui pouca influência na capacidade de conduzir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para pacientes recebendo tratamento com imunoglobulinas ou hemoderivados contendo imunoglobulinas, como sangue ou plasma, recomenda-se esperar pelo menos seis semanas, e, preferencialmente, três meses, após o término do tratamento antes de administrar QDENGGA, a fim de evitar a neutralização dos vírus atenuados contidos na vacina.

QDENGGA não deve ser administrada em pacientes recebendo terapias imunossupressoras, tais como quimioterapia ou altas doses de corticosteroides sistêmicos dentro das quatro semanas anteriores à vacinação (veja seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Uso com outras vacinas

Se QDENGGA for administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, as vacinas devem sempre ser administradas em locais de injeção diferentes.

QDENGGA pode ser administrada concomitantemente com uma vacina contra hepatite A. A administração concomitante foi estudada em adultos.

QDENGGA pode ser administrada concomitantemente com uma vacina contra febre amarela. Em um estudo clínico envolvendo aproximadamente 300 participantes adultos que receberam QDENGGA concomitantemente com a vacina contra febre amarela 17D, não houve impacto nas taxas de soroproteção contra febre amarela. As respostas de anticorpos contra a dengue foram reduzidas após a administração concomitante de QDENGGA e a vacina contra febre amarela 17D. A significância clínica desse achado é desconhecida.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, a vacina não deve ser misturada com outra vacina ou medicamentos, com exceção do diluente fornecido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar.

QDENGGA, pó liofilizado e diluente, tem validade de 18 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Após o preparo, a solução reconstituída com o diluente deve ser utilizada imediatamente. Se isto não for possível, QDENGGA deve ser utilizada dentro de 2 horas.

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada por 2 horas à temperatura ambiente (até 32,5°C) à partir do momento da reconstituição do frasco da vacina. Após esse período, a vacina deve ser descartada. Não a devolva à geladeira.

Do ponto de vista microbiológico, QDENGGA deve ser usada imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário.

QDENGGA é um pó de coloração branca a quase branca (pó compacto). O diluente é uma solução transparente e incolor. Após a reconstituição a solução resultante deve ser límpida, incolor a amarelo-clara, e essencialmente livre de partículas estranhas.

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

Indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade

QDENGGA deve ser administrada por via subcutânea em um esquema de duas doses, com intervalo de 3 meses (0 e 3 meses), sendo cada dose de 0,5 mL.

A necessidade de uma dose de reforço ainda não foi estabelecida.

Pacientes pediátricos com idade inferior a 4 anos

A segurança e a eficácia de QDENGGA em crianças com idade inferior a 4 anos ainda não foram estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis são descritos na seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA mas nenhuma recomendação pode ser feita quanto à posologia.

Método de administração

Após a reconstituição completa da vacina liofilizada com o diluente, QDENG A deve ser administrada por meio de injeção subcutânea (SC), de preferência na parte superior do braço, na região do deltoide.

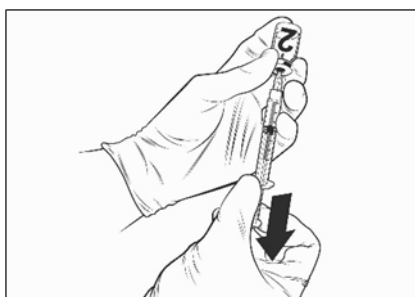
QDENG A não deve ser injetada por via intravascular, intradérmica ou intramuscular. A vacina não deve ser misturada com qualquer outra vacina ou outros produtos medicamentosos parenterais na mesma seringa.

Instruções para reconstituição da vacina com o diluente apresentado em frasco-ampola

QDENG A é uma vacina de dois componentes que consiste em um frasco-ampola contendo a vacina liofilizada e um frasco-ampola contendo o diluente. A vacina liofilizada precisa ser reconstituída com o diluente antes da administração. Use apenas seringas estéreis para reconstituição e injeção de QDENG A. QDENG A não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

Para a reconstituição, use apenas o diluente (solução de cloreto de sódio 0,22%) fornecido com a vacina, uma vez que não contém conservantes ou outras substâncias antivirais. O contato com conservantes, antissépticos, detergentes e outras substâncias antivirais deve ser evitado, pois pode inativar a vacina.

Remova os frascos-ampola da vacina e do diluente do refrigerador e coloque-os em temperatura ambiente por aproximadamente 15 minutos.



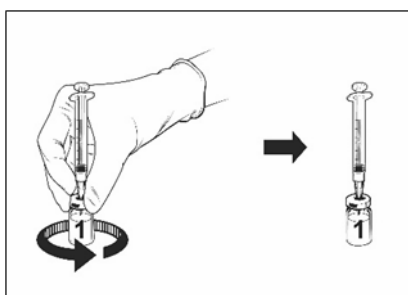
Frasco-ampola do diluente

- Remova os lacres de proteção de ambos os frascos-ampola e limpe a superfície das tampas de borracha no topo dos frascos utilizando um lenço umedecido com álcool.
- Encaixe uma agulha estéril em uma seringa estéril de 1 mL e insira a agulha no frasco-ampola com o diluente. A agulha recomendada é de calibre 23.
- Pressione lentamente o êmbolo completamente para baixo.
- Vire o frasco de cabeça para baixo, retire todo o conteúdo do frasco e continue a puxar o êmbolo até 0,75 mL. Uma bolha deve ser vista dentro da seringa.
- Inverta a seringa para fazer com que a bolha retorne para o êmbolo.



Frasco-ampola de vacina liofilizada

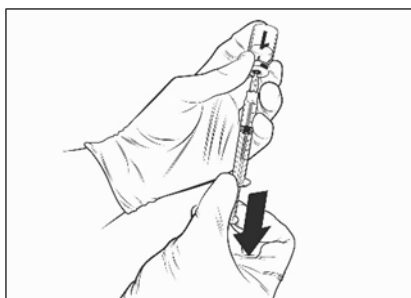
- Insira a agulha da seringa encaixada no frasco-ampola da vacina liofilizada.
- Direcione o fluxo do diluente para a lateral do frasco enquanto pressiona o êmbolo lentamente para reduzir a chance de formação de bolhas.



Vacina reconstituída

- Retire o dedo do êmbolo e, enquanto segura o conjunto encaixado em uma superfície plana, gire suavemente o frasco em ambas as direções com a agulha encaixada na seringa.
- **NÃO AGITE.** Pode haver formação de espuma e bolhas no produto reconstituído.
- Deixe o frasco e a seringa encaixada em descanso por algum tempo até que a solução fique límpida. Isso leva cerca de 30-60 segundos.

Após a reconstituição, a solução resultante deve ser límpida, incolor a amarelo clara, e essencialmente livre de partículas estranhas. Descarte a vacina se houver material particulado presente e/ou se a coloração parecer alterada.



Vacina reconstituída

- Retire todo o volume da solução de QDENG A reconstituída até que apareça uma bolha de ar na seringa.
- Retire o conjunto de agulha e seringa do frasco.
- Segure a seringa com a agulha apontando para cima, bata na lateral da seringa para fazer com que a bolha de ar suba, descarte a agulha encaixada e a substitua por uma nova agulha estéril, e expulse a bolha de ar até que uma pequena quantidade de líquido seja formada no topo da agulha. A agulha recomendada tem 16 mm e calibre 25.
- QDENG A está pronta para a administração por injeção subcutânea.

QDENG A deve ser administrada imediatamente após a reconstituição. Foi demonstrada estabilidade química e física em uso por 2 horas em temperatura ambiente (até 32,5 °C) a partir do momento da reconstituição do frasco-ampola da vacina. Após esse período, a vacina deve ser descartada. Não coloque de volta no refrigerador. Do ponto de vista microbiológico, QDENG A deve ser usada imediatamente. Se não for usada imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário.

Qualquer produto medicamentoso não utilizado ou material residual deverá ser descartado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos, as reações relatadas com maior frequência em participantes entre 4 a 60 anos de idade foram dor no local da injeção (50%), cefaleia (35%), mialgia (31%), eritema no local de injeção (27%), mal-estar (24%), astenia (20%) e febre (11%).

Essas reações adversas que ocorreram, geralmente, dentro de dois dias após a injeção, foram de gravidade leve a moderada, apresentaram curta duração (1 a 3 dias) e foram menos frequentes após a segunda injeção de QDENG A do que após a primeira injeção.

Viremia por vacina

No estudo clínico DEN-205, a viremia por vacina transitória foi observada após a vacinação com QDENG A em 49% dos participantes do estudo que não haviam sido infectados pela dengue anteriormente e em 16% dos participantes do estudo que haviam sido infectados pela dengue anteriormente. A viremia por vacina geralmente começou na segunda semana após a primeira dose e teve uma duração média de 4 dias. A viremia por vacina foi associada a sintomas transitórios, de intensidade leve a moderada, tais como cefaleia, artralgia, mialgia e erupção cutânea em alguns participantes. A viremia da vacina foi raramente detectada após a segunda dose.

Lista de reações adversas

As reações adversas associadas com QDENG A obtidas a partir de estudos clínicos são apresentadas na tabela a seguir.

O perfil de segurança apresentado abaixo é baseado em uma análise agrupada incluindo 14.627 participantes de estudo de 4 a 60 anos de idade (13.839 crianças e 788 adultos) que foram vacinados com QDENG A. Esta incluiu um subconjunto de reatogenicidade de 3.830 participantes (3.042 crianças e 788 adultos).

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

Muito comum: $\geq 1/10$

Comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Incomum: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muito rara: $< 1/10.000$

Tabela 8: Reações adversas provenientes de estudos clínicos (4 a 60 anos de idade)

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Muito comum	Infecção das vias aéreas superiores ^a

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
	Comum	Nasofaringite Faringotonsilite ^b
	Incomum	Bronquite Rinite
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Muito comum	Diminuição do apetite ^c
Distúrbios psiquiátricos	Muito comum	Irritabilidade ^c
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia Sonolência ^c
	Incomum	Tontura
Distúrbios gastrointestinais	Incomum	Diarreia Náusea Dor abdominal Vômito
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum	Erupção cutânea ^d Prurido ^e Urticária
	Muito rara	Angioedema
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Mialgia
	Comum	Artralgia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Dor no local da injeção Eritema no local da injeção Mal-estar Astenia Febre
	Comum	Inchaço no local da injeção Equimoses no local de injeção ^e Prurido no local de injeção ^e Síndrome gripal
	Incomum	Hemorragia no local da injeção ^e Fadiga ^e Alteração da cor no local de injeção ^e

a Inclui infecção das vias aéreas superiores e infecção viral das vias aéreas superiores

b Inclui faringotonsilite e tonsilite

c Coletadas em crianças com menos de 6 anos de idade em estudos clínicos

d Inclui erupção cutânea, erupção cutânea viral, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pruriginosa

e Relatada em adultos em estudos clínicos

População pediátrica:

Dados de participantes pediátricos de 4 a 17 anos de idade:

Os dados de segurança agrupados de estudos clínicos estão disponíveis para 13.839 crianças (9.210 com 4 a 11 anos de idade e 4.629 com 12 a 17 anos de idade). Isso inclui dados de reatogenicidade coletados em 3.042 crianças (1.865 com 4 a 11 anos de idade e 1.177 com 12 a 17 anos de idade).

A frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças foram, na maioria, compatíveis com aquelas observadas em adultos.

As reações adversas relatadas mais comumente em crianças do que em adultos foram: febre (11% versus 3%), infecção das vias aéreas superiores (11% versus 3%), nasofaringite (6% versus 0,6%), faringotonsilite (2% versus 0,3%) e doença semelhante à gripe (1% versus 0,1%). As reações adversas relatadas menos comumente em crianças do que em adultos foram eritema no local da injeção (2% versus 27%), náusea (0,03% versus 0,8%) e artralgia (0,03% versus 1%).

As seguintes reações foram coletadas em 357 crianças com menos de 6 anos de idade vacinadas com QDENG: diminuição do apetite (17%), sonolência (13%) e irritabilidade (12%).

Dados de participantes pediátricos com menos de 4 anos de idade, ou seja, fora da faixa etária indicada

A reatogenicidade em participantes com menos de 4 anos de idade foi avaliada em 78 participantes que receberam pelo menos uma dose de QDENG dos quais 13 receberam o regime indicado de 2 doses. As reações relatadas com frequência muito comum foram irritabilidade (25%), febre (17%), dor no local da injeção (17%) e perda de apetite (15%). Sonolência (8%) e eritema no local da injeção (3%) foram relatados com frequência comum. Inchaço no local da injeção não foi observado em participantes com menos de 4 anos de idade.

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.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdosagem foi relatado.

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

MS – 1.0639.0307

Farm. Resp.: Alex Bernacchi

CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP

CNPJ/MF: 60.397.775/0001-74

Fabricado e embalado (embalagem primária) por:

IDT Biologika GmbH

Dessau-Rosslau, Alemanha

Embalado (embalagem secundária) por:

Takeda GmbH

Singen, Alemanha

Diluyente fabricado por:

Takeda GmbH

Singen, Alemanha

Ou

Catalent Belgium S.A

Bruxelas, Bélgica

Ou

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC

Bloomington, EUA,

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



QDG_1022_0124_VPS_MS

QDENGAR[®]

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

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado e diluente para solução injetável em embalagens contendo:

- 10 frascos-ampola com pó liofilizado e 10 frascos-ampola com 0,5 mL de diluente.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO DOS 4 AOS 60 ANOS

COMPOSIÇÃO

Após a reconstituição, cada dose (0,5 mL) contém:

Sorotipo 1 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 3,3 \log_{10}$ UFP**/dose

Sorotipo 2 do vírus da dengue (vivo, atenuado)#: $\geq 2,7 \log_{10}$ UFP**/dose

Sorotipo 3 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 4,0 \log_{10}$ UFP**/dose

Sorotipo 4 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 4,5 \log_{10}$ UFP**/dose

*Produzido em células Vero por tecnologia de DNA recombinante. Genes de proteínas de superfície específicas do sorotipo introduzidos no arcabouço do dengue tipo 2. Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGMs).

#Produzido em células Vero por tecnologia de DNA recombinante.

**UFP = unidades formadoras de placas.

Excipientes: trealose di-hidratada, poloxaleno, albumina sérica humana, fosfato de potássio monobásico, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloreto de potássio e cloreto de sódio.

Diluente: cloreto de sódio e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

QDENGAR é indicada para a prevenção de dengue em indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica de QDENGAR foi avaliada no estudo DEN-301, um estudo pivotal de fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, conduzido em cinco países da América Latina (Brasil, Colômbia, República Dominicana, Nicarágua e Panamá) e em três países da Ásia (Sri Lanka, Tailândia e Filipinas). Um total de 20.099 crianças e adolescentes entre 4 e 16 anos de idade foram randomizadas (na proporção de 2:1) para receber QDENGAR ou placebo, independente se tinham ou não infecção prévia por dengue.

A eficácia foi avaliada por meio de vigilância ativa ao longo de toda a duração do estudo. Foi requisitado que qualquer participante com doença febril (definida como temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em qualquer 2 de 3 dias consecutivos) visitasse o centro do estudo para avaliação da dengue pelo investigador. Essa solicitação era lembrada pelo menos semanalmente aos participantes/responsáveis legais para maximizar a detecção de todos os casos sintomáticos de dengue confirmada virologicamente (DCV). Os episódios febris foram confirmados por um método quantitativo e validado de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), para detectar sorotipos específicos da dengue.

Dados de eficácia clínica para participantes de 4 a 16 anos de idade

Os resultados da eficácia da vacina (EV), de acordo com o desfecho primário (dengue confirmada virologicamente - DCV - ocorrendo de 30 dias a 12 meses após a segunda injeção) são mostrados na Tabela 1. A idade média da população do estudo de acordo com o protocolo foi de 9,6 anos (desvio padrão de 3,5 anos), com 12,7% dos participantes nas faixas etárias de 4-5 anos, 55,2% de 6-11 anos e 32,1% de 12-16 anos. Destes, 46,5% eram da Ásia e 53,5% da América Latina, 49,5% eram do sexo feminino e 50,5% do sexo masculino. A sorologia na linha de base (estado sorológico antes da primeira injeção) para dengue foi avaliada em todos os participantes pelo teste de microneutralização (MNT₅₀) para permitir a avaliação da eficácia da vacina (EV) em função do estado imune prévio (estado sorológico na linha de base). O percentual da população total da coorte, com estado sorológico negativo para dengue na linha de base foi de 27,7%.

Tabela 1: Eficácia da vacina (EV) na prevenção de DCV causada por qualquer dos sorotipos, a partir de 30 dias até 12 meses após a segunda injeção no Estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo)^a

	QDENGGA N = 12.700 ^b	Placebo N = 6.316 ^b
Dengue sintomática, n (%)	61 (0,5)	149 (2,4)
Eficácia da vacina (IC de 95%) (%)	80,2 (73,3, 85,3)	
Valor de p	< 0,001	

IC: intervalo de confiança; n: número de participantes com febre; N: número total de participantes; DCV: dengue confirmada virologicamente.

^a análise primária dos dados de eficácia foi baseada no conjunto de acordo com o protocolo, que consistiu em todos os participantes randomizados que não tiveram nenhuma violação importante do protocolo, incluindo não receber as duas doses da atribuição correta da QDENGGA ou placebo.

^b Número de participantes avaliados.

Os resultados da EV de acordo com os desfechos secundários, na prevenção de hospitalização devido à dengue sintomática, na prevenção de dengue sintomática por estado sorológico, por sorotipo, e na prevenção de dengue grave são apresentados na Tabela 2. Para dengue grave, dois tipos de desfechos foram considerados: casos de DCV clinicamente graves e casos de DCV que atenderam aos critérios de dengue hemorrágica (DH) pela classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1997. Os critérios usados no Estudo DEN-301 para a avaliação da gravidade de DCV por um Comitê independente de adjudicação de casos de dengue (DCAC) foram baseados nas diretrizes da OMS de 2009. O DCAC avaliou todos os casos de internação por DCV utilizando critérios pré-definidos que incluíram avaliação de alterações hemorrágicas, extravasamento de plasma, função hepática, função renal, função cardíaca, sistema nervoso central e choque. No Estudo DEN-301, os casos de DCV que atendem aos critérios da OMS de 1997 para DH foram identificados usando um algoritmo programado, ou seja, sem utilizar interpretação médica. Em geral, os critérios incluíram a presença de febre com duração de 2 a 7 dias, tendência à hemorragia, trombocitopenia e evidência de extravasamento de plasma.

Tabela 2: Eficácia da vacina na prevenção de hospitalização por DCV, na prevenção de DCV por sorotipo da dengue, na prevenção de DCV de acordo com a sorologia para dengue na linha de base e na prevenção de formas graves da dengue, avaliada desde 30 dias até 18 meses após a segunda dose da vacina no estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo)

	QDENGGA N=12.700 ^a	Placebo N=6.316 ^a	EV (IC de 95%)
EV na prevenção de hospitalizações por DCV^b, n (%)			
Hospitalização por dengue sintomática ^c	13 (< 0,1)	66 (1,0)	90,4 (82,6, 94,7) ^d
EV na prevenção de DCV por sorotipo da dengue, n (%)			
Dengue sintomática causada por DENV-1	38 (0,3)	62 (1,0)	69,8 (54,8, 79,9) ^c
Dengue sintomática causada por DENV-2	8 (< 0,1)	80 (1,3)	95,1 (89,9, 97,6) ^c
Dengue sintomática causada por DENV-3	63 (0,5)	60 (0,9)	48,9 (27,2, 64,1) ^c
Dengue sintomática causada por DENV-4	5 (< 0,1)	5 (< 0,1)	51,0 (-69,4, 85,8)
EV na prevenção de dengue sintomática de acordo com a sorologia para dengue na linha de base, n (%)			
Dengue sintomática em todos os participantes	114 (0,9)	206 (3,3)	73,3 (66,5, 78,8) ^c
Dengue sintomática em indivíduos soropositivos na linha de base	75 (0,8)	150 (3,3)	76,1 (68,5, 81,9) ^c
Dengue sintomática em indivíduos soronegativos na linha de base	39 (1,1)	56 (3,2)	66,2 (49,1, 77,5) ^c
EV na prevenção de DH causada por qualquer sorotipo, n (%)			
Global	2 (< 0,1)	7 (0,1)	85,9 (31,9, 97,1) ^c
EV na prevenção da dengue grave causada por qualquer sorotipo, n (%)			
Global	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)	2,3 (-97,5, 91,1)

EV: eficácia da vacina; IC: intervalo de confiança; n: número de participantes; DCV: dengue confirmada virologicamente; DENV: sorotipo do vírus da dengue; DH: dengue hemorrágica

^a Número de participantes avaliados.

^b Desfecho secundário principal.

^c A maioria dos casos observados foi devido ao DENV-2 (0 caso para QDENGGA e 46 casos para Placebo)

^d Valor de p < 0,001.

O início precoce da proteção foi observado com uma EV exploratória de 81,1% (IC de 95%: 64,1%, 90,0%) contra a DCV causada por todos os sorotipos em análise conjunta a partir da primeira dose até a segunda dose.

Proteção de longo prazo

No estudo DEN-301, várias análises exploratórias foram conduzidas para estimar a proteção de longo prazo desde a primeira dose até 4,5 anos após a segunda dose (Tabela 3).

Tabela 3: Eficácia da vacina na prevenção de DCV e hospitalização em geral, de acordo com a sorologia para dengue na linha de base, e contra sorotipos individuais de acordo com a sorologia na linha de base desde a primeira dose até 54 meses após a segunda dose no estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo)

	QDENG n/N	Placebo n/N	EV (95% IC) na prevenção de DCV ^a	QDENG n/N	Placebo n/N	EV (95% IC) na prevenção de hospitalizações por DCV ^a
Geral	442/13380	547/6687	61,2 (56,0, 65,8)	46/13380	142/6687	84,1 (77,8, 88,6)
Soronegativos na linha de base, N=5.546						
Qualquer sorotipo	147/3714	153/1832	53,5 (41,6, 62,9)	17/3714	41/1832	79,3 (63,5, 88,2)
DENV-1	89/3714	79/1832	45,4 (26,1, 59,7)	6/3714	14/1832	78,4 (43,9, 91,7)
DENV-2	14/3714	58/1832	88,1 (78,6, 93,3)	0/3714	23/1832	100 (88,5, 100) ^b
DENV-3	36/3714	16/1832	-15,5 (-108,2, 35,9)	11/3714	3/1832	-87,9 (-573,4, 47,6)
DENV-4	12/3714	3/1832	-105,6 (-628,7, 42,0)	0/3714	1/1832	NF ^c
Soropositivos na linha de base, N=14.517						
Qualquer sorotipo	295/9663	394/4854	64,2 (58,4,69,2)	29/9663	101/4854	85,9 (78,7, 90,7)
DENV-1	133/9663	151/4854	56,1 (44,6, 65,2)	16/9663	24/4854	66,8 (37,4, 82,3)
DENV-2	54/9663	135/4854	80,4 (73,1, 85,7)	5/9663	59/4854	95,8 (89,6, 98,3)
DENV-3	96/9663	97/4854	52,3 (36,7, 64,0)	8/9663	15/4854	74,0 (38,6, 89,0)
DENV-4	12/9663	20/4854	70,6 (39,9, 85,6)	0/9663	3/4854	NF ^c

EV: eficácia da vacina, IC: intervalo de confiança, DCV: dengue confirmado virologicamente, n: número de indivíduos, N: número de indivíduos avaliados, NF: não fornecido

^a Análises exploratórias; o estudo não foi desenvolvido nem projetado para demonstrar uma diferença entre a vacina e o grupo placebo

^b Aproximado usando um IC de 95% unilateral

^c Estimativa de EV não fornecida, pois foram observados menos de 6 casos, tanto para QDENG quanto para placebo

Além disso, a EV na prevenção de dengue hemorrágica causada por qualquer sorotipo foi de 70,0% (IC de 95%: 31,5%, 86,9%) e na prevenção de casos de DCV clinicamente graves causados por qualquer sorotipo foi de 70,2% (IC de 95%: IC: -24,7%, 92,9%).

Na análise ano a ano até quatro anos e meio após a segunda dose, a EV na prevenção de DCV foi demonstrada para todos os quatro sorotipos em participantes soropositivos para dengue na linha de base. Em participantes soronegativos na linha de base, a EV foi demonstrada para DENV-1 e DENV-2, mas não sugerida para DENV-3 e não pôde ser mostrada para DENV-4 devido à menor incidência de casos (Tabela 4).

Tabela 4: Eficácia da vacina na prevenção de DCV e hospitalização em geral e de acordo com a sorologia na linha de base em avaliações anuais, iniciadas 30 dias após a segunda dose no estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo)

		EV (IC de 95%) na prevenção por DCV febril N ^a = 19.021	EV (IC de 95%) na prevenção de hospitalização devido à DCV febril N ^a = 19.021
Ano 1 ^b	Total	80,2 (73,3, 85,3)	95,4 (88,4, 98,2)

	Por estado sorológico para dengue na avaliação inicial, n (%)		
	Soropositivos	82,2 (74,5, 87,6)	94,4 (84,4, 98,0)
	Soronegativos	74,9 (57,0, 85,4)	97,2 (79,1, 99,6)
Ano 2 ^c	Total	56,2 (42,3, 66,8)	76,2 (50,8, 88,4)
	Por estado sorológico para dengue na avaliação inicial, n (%)		
	Soropositivo	60,3 (44,7, 71,5)	85,2 (59,6, 94,6)
	Soronegativos	45,3 (9,9, 66,8)	51,4 (-50,7, 84,3)
Ano 3 ^d	Total	45,0 (32,9, 55,0)	70,8 (49,6, 83,0)
	Por estado sorológico para dengue na avaliação inicial, n (%)		
	Soropositivos	48,7 (34,8, 59,6)	78,4 (57,1, 89,1)
	Soronegativos	35,5 (7,4, 55,1)	45,0 (-42,6, 78,8)
Ano 4 ^e	Total	62,8 (41,4, 76,4)	96,4 (72,2, 99,5)
	Por estado sorológico para dengue na avaliação inicial, n (%)		
	Soropositivos	64,1 (37,4, 79,4)	94,0 (52,2, 99,3)
	Soronegativos	60,2 (11,1, 82,1)	NF ^f

EV: eficácia da vacina, IC: intervalo de confiança, DCV: dengue confirmada virologicamente, NF: não fornecido, N: número total de participantes no conjunto de análise.

^a O número de participantes avaliados em cada ano é diferente.

^b Ano 1 refere-se a 11 meses com início 30 dias após a segunda dose.

^c Ano 2 refere-se a 13 a 24 meses após a segunda dose.

^d Ano 3 refere-se a 25 a 36 meses após a segunda dose.

^e Ano 4 refere-se a 37 a 48 meses após a segunda dose.

^f A estimativa de EV não foi fornecida, pois foram observados menos de 6 casos, tanto para QDENGGA quanto para placebo.

Eficácia clínica para participantes a partir de 17 anos de idade

Não foi realizado estudo de eficácia clínica em indivíduos dos 17 anos aos 60 anos de idade. A eficácia de QDENGGA em participantes a partir de 17 anos de idade é inferida com base no conceito de “ponte imunológica” utilizando como base a eficácia demonstrada em participantes de 4 a 16 anos de idade,(veja abaixo).

Imunogenicidade

Na ausência de correlatos de proteção para a dengue, a relevância clínica dos dados de imunogenicidade ainda precisa ser compreendida por completo.

Dados de imunogenicidade para participantes de 4 a 16 anos de idade em áreas endêmicas

A média geométrica de títulos (GMT) de acordo com a sorologia para dengue na linha de base, em participantes de 4 a 16 anos no estudo DEN-301 são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5: Imunogenicidade por sorologia na linha de base para dengue no estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo para imunogenicidade)^a

	Soropositivos na linha de base		Soronegativos na linha de base	
	Pré-vacinação N = 1.816*	1 mês Pós-dose 2 N = 1.621	Pré-vacinação N=702	1 mês Pós-dose 2 N = 641
DENV-1				
GMT	411,3	2.115,2	5,0	184,2
IC de 95%	(366,0, 462,2)	(1.957,0, 2.286,3)	NE**	(168,6, 201,3)
DENV-2				
GMT	753,1	4.897,4	5,0	1.729,9
IC de 95%	(681,0, 832,8)	(4.645,8, 5.162,5)	NE**	(1.613,7, 1.854,6)
DENV-3				
GMT	357,7	1.761,0	5,0	228,0
IC de 95%	(321,3, 398,3)	(1.645,9, 1.884,1)	NE**	(211,6, 245,7)
DENV-4				

GMT	218,4	1.129,4	5,0	143,9
IC de 95%	(198,1, 240,8)	(1.066,3, 1.196,2)	NE**	(133,6, 155,1)

N: número de participantes avaliados; DENV: vírus da dengue; GMT: média geométrica de títulos ; IC: intervalo de confiança; NE: não estimado

a O subgrupo de imunogenicidade foi um subgrupo de participantes selecionado aleatoriamente, dentro da coorte total de participantes de acordo com o protocolo.

* Para DENV-2 e DENV-3: N = 1.815

** Todos os participantes tinham valores de GMT abaixo do LID (10) (limite inferior de detecção), portanto, foram relatados como 5 sem nenhum valor de IC.

Dados de imunogenicidade para participantes de 18 a 60 anos de idade em áreas não endêmicas

A imunogenicidade de QDENGGA em adultos de 18 a 60 anos de idade foi avaliada no DEN-304, um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e de Fase 3, em um país não endêmico (EUA). A GMT pós-dose 2 está descrita na Tabela 6.

Tabela 6: GMTs de anticorpos neutralizantes para dengue no estudo DEN-304 (na coorte, de acordo com o protocolo)

	Soropositivos na linha de base*		Soronegativos na linha de base*	
	Pré-vacinação N=68	1 mês Pós-dose 2 Pós-vacinação N = 67	Pré-vacinação N=379	1 mês Pós-dose 2 Pós-vacinação N = 367
DENV-1				
GMT	13,9	365,1	5,0	268,1
IC de 95%	(9,5, 20,4)	(233,0, 572,1)	NE**	(226,3, 317,8)
DENV-2				
GMT	31,8	3.098,0	5,0	2.956,9
IC de 95%	(22,5, 44,8)	(2.233,4, 4.297,2)	NE**	(2.635,9, 3.316,9)
DENV-3				
GMT	7,4	185,7	5,0	128,9
IC de 95%	(5,7, 9,6)	(129,0, 267,1)	NE**	(112,4, 147,8)
DENV-4				
GMT	7,4	229,6	5,0	137,4
IC de 95%	(5,5, 9,9)	(150,0, 351,3)	NE**	(121,9, 155,0)

N: número de participantes avaliados; DENV: vírus da dengue; GMT: média geométrica de títulos ; IC: intervalo de confiança; NE: não estimado

*Dados agrupados dos Lotes 1, 2 e 3 da vacina tetravalente contra a dengue

** Todos os participantes tinham valores de GMT abaixo do LID (10), portanto, foram relatados como 5 sem nenhum valor de IC

A extrapolação de eficácia é baseada nos dados de imunogenicidade e resultados de uma análise de não inferioridade, comparando GMTs pós-vacinação nas populações soronegativas para dengue na avaliação inicial do DEN-301 e DEN-304 (Tabela 7). A proteção contra a dengue é esperada em adultos, embora a magnitude real da eficácia em relação àquela observada em crianças e adolescentes seja desconhecida.

Tabela 7: Proporção da GMT entre participantes soronegativos para dengue na linha de base nos estudos DEN-301 (4 a 16 anos) e DEN-304 (18 a 60 anos) (na coorte, de acordo com o protocolo para imunogenicidade)

Razão de GMT* (IC de 95%)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1m pós-2. ^a dose	0,69 (0,58, 0,82)	0,59 (0,52, 0,66)	1,77 (1,53, 2,04)	1,05 (0,92, 1,20)
6m pós-2. ^a dose	0,62 (0,51, 0,76)	0,66 (0,57, 0,76)	0,98 (0,84, 1,14)	1,01 (0,86, 1,18)

DENV: vírus da dengue; GMT: média geométrica de títulos; IC: intervalo de confiança; m: mês(es)

*Não inferioridade: limite superior do IC de 95% menor que 2,0.

Persistência de anticorpos a longo prazo

A persistência a longo prazo de anticorpos neutralizantes foi demonstrada no estudo DEN-301, com títulos que permaneceram bem acima dos níveis pré-vacinação para todos os quatro sorotipos, até 51 meses após a primeira dose.

Referências Bibliográficas

López-Medina E, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. TIDES study group. Efficacy of a dengue vaccine candidate (TAK-003) in healthy children and adolescents two years after vaccination. *J Infect Dis.* 2021;jiaa761. doi: 10.1093/infdis/jiaa761. Epub ahead of print.

Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Rivera IE, et al. Long-term safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate in children and adults: a randomized, placebo-controlled, phase 2 study. *J Infect Dis.* 2020 Jul 13;jiaa406. doi: 10.1093/infdis/jiaa406. Epub ahead of print.

Michlmayr D, Andrade P, Nascimento EJM, et al. Characterization of the Type-Specific and Cross-Reactive B-Cell Responses Elicited by a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine. *J Infect Dis.* 2021 Feb 3;223(2):247-257. doi: 10.1093/infdis/jiaa346.

Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1434-1443. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30556-0.

Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, et al. Supplementary Appendix. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1434-1443.

Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. TIDES study group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1423-1433. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30414-1. Erratum in: *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1114.

Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. Supplementary Appendix. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1423-1433.

Turner M, Papadimitriou A, Winkle P, et al. Immunogenicity and safety of lyophilized and liquid dengue tetravalent vaccine candidate formulations in healthy adults: a randomized, phase 2 clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Oct 2;16(10):2456-2464. doi: 10.1080/21645515.2020.1727697.

Tricou V, Low JG, Oh HM, et al. Safety and immunogenicity of a single dose of a tetravalent dengue vaccine with two different serotype-2 potencies in adults in Singapore: A phase 2, double-blind, randomised, controlled trial. *Vaccine.* 2020 Feb 5;38(6):1513-1519. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.11.061.

Biswal S, Reynales H, Sáez-Llorens X, et al. TIDES Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):2009-2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903869.

Biswal S, Reynales H, Sáez-Llorens X, et al. Supplementary Appendix. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *NEJM.* 2019. 21;381(21):2009-2019.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacinas virais.

Código ATC: J07BX04

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: QDENGGA contém vírus vivos atenuados da dengue.

O principal mecanismo de ação de QDENGGA consiste em permitir a replicação do vírus vacinal localmente e induzir respostas imunológicas humorais e celulares contra os quatro sorotipos do vírus da dengue.

Propriedades farmacocinéticas

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com QDENGGA.

Dados de segurança pré-clínicos: Dados pré-clínicos de segurança revelam não haver nenhum risco especial para seres humanos em estudos convencionais de dose única, tolerância local, toxicidade de doses repetidas e toxicidade para reprodução e desenvolvimento. Em um estudo de distribuição e propagação, não houve propagação do RNA de QDENGGA nas fezes e na urina, confirmando um baixo risco de propagação de vírus vacinal no ambiente ou transmissão por vacinados. Um estudo de virulência neurológica mostra que QDENGGA não é neurotóxica. Embora nenhum perigo relevante tenha sido identificado, a relevância dos estudos de toxicidade reprodutiva é limitada, uma vez que coelhos não são permissivos à infecção pelo vírus da dengue.

4. CONTRAINDICAÇÕES

QDENGGA é contraindicada nos casos de:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente listado na seção COMPOSIÇÃO ou hipersensibilidade à uma dose anterior de QDENGGA;
- Indivíduos com imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo aqueles recebendo terapias imunossupressoras tais como quimioterapia ou altas doses de corticosteroides sistêmicos (p. ex., 20 mg/dia ou 2 mg/kg/dia de prednisona por duas semanas ou mais) dentro de quatro semanas anteriores à vacinação, assim como ocorre com outras vacinas vivas atenuadas.
- Indivíduos com infecção por HIV sintomática ou infecção por HIV assintomática quando acompanhada por evidência de função imunológica comprometida.
- Mulheres grávidas. (veja seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
- Mulheres em período de amamentação. (veja seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas.

Este medicamento é contraindicado para mulheres em período de amamentação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anafilaxia

Assim como com todas as vacinas injetáveis, a supervisão e o tratamento médico adequados devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina.

Revisão do histórico médico

A vacinação deve ser precedida por uma revisão do histórico médico (especialmente no que diz respeito à vacinação anterior e possíveis reações de hipersensibilidade que ocorreram após a vacinação).

Doença concomitante

A vacinação com QDENGGA deve ser adiada em pacientes que apresentem doença febril aguda grave. A presença de uma infecção leve, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Limitações da efetividade da vacina

Uma resposta imunológica protetora com QDENGGA pode não ser induzida em todas as pessoas vacinadas contra todos os sorotipos do vírus da dengue, e pode diminuir ao longo do tempo (veja a seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Atualmente não se sabe se uma ausência de proteção poderia resultar em um aumento na gravidade da dengue. Recomenda-se que as medidas de proteção pessoal contra picadas de mosquito sejam mantidas após a vacinação. Os pacientes devem procurar atendimento médico se desenvolverem sinais de alerta ou sintomas da doença da dengue.

Não há dados sobre o uso de QDENGGA em pessoas acima de 60 anos de idade e dados limitados em pacientes com condições médicas crônicas.

Reações relacionadas à ansiedade

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação com a vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha. É importante que sejam realizadas precauções para evitar lesões causadas por desmaios.

Mulheres com potencial para engravidar

Assim como acontece com outras vacinas vivas atenuadas, mulheres com potencial para engravidar devem evitar a gravidez durante pelo menos um mês após a vacinação.

Outros

QDENGGA não deve ser administrada por injeção intravascular, intradérmica ou intramuscular.

Excipientes

QDENGGA contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,5 mL, ou seja, é essencialmente "isento de sódio". QDENGGA contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose de 0,5 mL, ou seja, essencialmente "livre de potássio".

Fertilidade, gravidez e lactação:

- Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar devem evitar a gravidez durante pelo menos um mês após a vacinação. Mulheres que pretendem engravidar devem ser aconselhadas a adiar a vacinação.

- Gravidez

Os estudos em animais são insuficientes com relação à toxicidade reprodutiva (veja seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

A quantidade de dados sobre o uso de QDENGGA em mulheres grávidas é muito limitada. Esses dados não são suficientes para concluir quanto à ausência de possíveis efeitos de QDENGGA na gravidez, no desenvolvimento embrionário, no parto e no desenvolvimento pós-natal.

QDENGGA é uma vacina viva atenuada; portanto, QDENGGA é contraindicada durante a gestação (veja seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas.

- Lactação

Não se sabe se QDENGGA é excretada no leite humano. Um risco para recém-nascidos ou lactentes não pode ser excluído. QDENGGA é contraindicada durante a amamentação (veja seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

- Fertilidade

Os estudos em animais são insuficientes com relação à toxicidade reprodutiva (veja seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Não foram conduzidos estudos específicos sobre fertilidade em humanos.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: QDENGGA possui pouca influência na capacidade de conduzir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para pacientes recebendo tratamento com imunoglobulinas ou hemoderivados contendo imunoglobulinas, como sangue ou plasma, recomenda-se esperar pelo menos seis semanas, e, preferencialmente, três meses, após o término do tratamento antes de administrar QDENGGA, a fim de evitar a neutralização dos vírus atenuados contidos na vacina.

QDENGGA não deve ser administrada em pacientes recebendo terapias imunossupressoras, tais como quimioterapia ou altas doses de corticosteroides sistêmicos dentro das quatro semanas anteriores à vacinação (veja seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Uso com outras vacinas

Se QDENGGA for administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, as vacinas devem sempre ser administradas em locais de injeção diferentes.

QDENGGA pode ser administrada concomitantemente com uma vacina contra hepatite A. A administração concomitante foi estudada em adultos.

QDENGGA pode ser administrada concomitantemente com uma vacina contra febre amarela. Em um estudo clínico envolvendo aproximadamente 300 participantes adultos que receberam QDENGGA concomitantemente com a vacina contra febre amarela 17D, não houve impacto nas taxas de soroproteção contra febre amarela. As respostas de anticorpos contra a dengue foram reduzidas após a administração concomitante de QDENGGA e a vacina contra febre amarela 17D. A significância clínica desse achado é desconhecida.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, a vacina não deve ser misturada com outra vacina ou medicamentos, com exceção do diluente fornecido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar.

QDENGGA, pó liofilizado e diluente, tem validade de 18 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Após o preparo, a solução reconstituída com o diluente deve ser utilizada imediatamente. Se isto não for possível, QDENGGA deve ser utilizada dentro de 2 horas.

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada por 2 horas à temperatura ambiente (até 32,5°C) à partir do momento da reconstituição do frasco da vacina. Após esse período, a vacina deve ser descartada. Não a devolva à geladeira.

Do ponto de vista microbiológico, QDENGGA deve ser usada imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário.

QDENGGA é um pó de coloração branca a quase branca (pó compacto). O diluente é uma solução transparente e incolor. Após a reconstituição a solução resultante deve ser límpida, incolor a amarelo-clara, e essencialmente livre de partículas estranhas.

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

Indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade

QDENGGA deve ser administrada por via subcutânea em um esquema de duas doses, com intervalo de 3 meses (0 e 3 meses), sendo cada dose de 0,5 mL.

A necessidade de uma dose de reforço ainda não foi estabelecida.

Pacientes pediátricos com idade inferior a 4 anos

A segurança e a eficácia de QDENGGA em crianças com idade inferior a 4 anos ainda não foram estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis são descritos na seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA mas nenhuma recomendação pode ser feita quanto à posologia.

Método de administração

Após a reconstituição completa da vacina liofilizada com o diluente, QDENG A deve ser administrada por meio de injeção subcutânea (SC), de preferência na parte superior do braço, na região do deltoide.

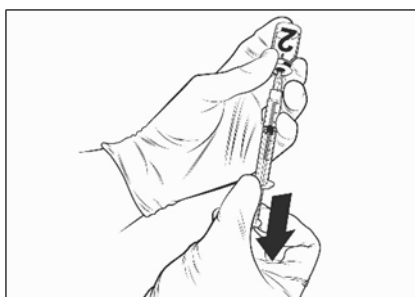
QDENG A não deve ser injetada por via intravascular, intradérmica ou intramuscular. A vacina não deve ser misturada com qualquer outra vacina ou outros produtos medicamentosos parenterais na mesma seringa.

Instruções para reconstituição da vacina com o diluente apresentado em frasco-ampola

QDENG A é uma vacina de dois componentes que consiste em um frasco-ampola contendo a vacina liofilizada e um frasco-ampola contendo o diluente. A vacina liofilizada precisa ser reconstituída com o diluente antes da administração. Use apenas seringas estéreis para reconstituição e injeção de QDENG A. QDENG A não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

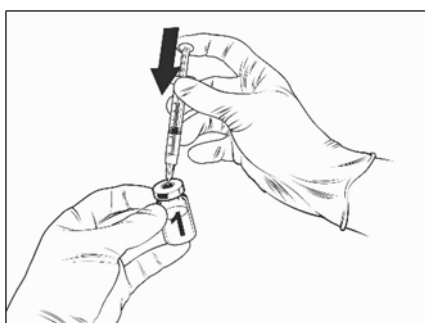
Para a reconstituição, use apenas o diluente (solução de cloreto de sódio 0,22%) fornecido com a vacina, uma vez que não contém conservantes ou outras substâncias antivirais. O contato com conservantes, antissépticos, detergentes e outras substâncias antivirais deve ser evitado, pois pode inativar a vacina.

Remova os frascos-ampola da vacina e do diluente do refrigerador e coloque-os em temperatura ambiente por aproximadamente 15 minutos.



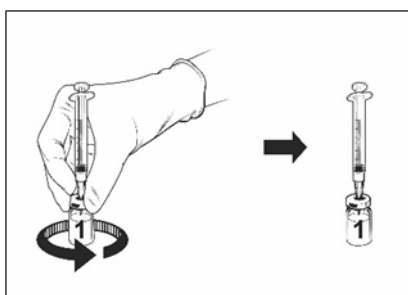
Frasco-ampola do diluente

- Remova os lacres de proteção de ambos os frascos-ampola e limpe a superfície das tampas de borracha no topo dos frascos utilizando um lenço umedecido com álcool.
- Encaixe uma agulha estéril em uma seringa estéril de 1 mL e insira a agulha no frasco-ampola com o diluente. A agulha recomendada é de calibre 23.
- Pressione lentamente o êmbolo completamente para baixo.
- Vire o frasco de cabeça para baixo, retire todo o conteúdo do frasco e continue a puxar o êmbolo até 0,75 mL. Uma bolha deve ser vista dentro da seringa.
- Inverta a seringa para fazer com que a bolha retorne para o êmbolo.



Frasco-ampola de vacina liofilizada

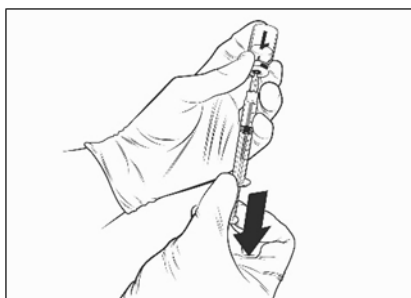
- Insira a agulha da seringa encaixada no frasco-ampola da vacina liofilizada.
- Direcione o fluxo do diluente para a lateral do frasco enquanto pressiona o êmbolo lentamente para reduzir a chance de formação de bolhas.



Vacina reconstituída

- Retire o dedo do êmbolo e, enquanto segura o conjunto encaixado em uma superfície plana, gire suavemente o frasco em ambas as direções com a agulha encaixada na seringa.
- **NÃO AGITE.** Pode haver formação de espuma e bolhas no produto reconstituído.
- Deixe o frasco e a seringa encaixada em descanso por algum tempo até que a solução fique límpida. Isso leva cerca de 30-60 segundos.

Após a reconstituição, a solução resultante deve ser límpida, incolor a amarelo clara, e essencialmente livre de partículas estranhas. Descarte a vacina se houver material particulado presente e/ou se a coloração parecer alterada.



Vacina reconstituída

- Retire todo o volume da solução de QDENG A reconstituída até que apareça uma bolha de ar na seringa.
- Retire o conjunto de agulha e seringa do frasco.
- Segure a seringa com a agulha apontando para cima, bata na lateral da seringa para fazer com que a bolha de ar suba, descarte a agulha encaixada e a substitua por uma nova agulha estéril, e expulse a bolha de ar até que uma pequena quantidade de líquido seja formada no topo da agulha. A agulha recomendada tem 16 mm e calibre 25.
- QDENG A está pronta para a administração por injeção subcutânea.

QDENG A deve ser administrada imediatamente após a reconstituição. Foi demonstrada estabilidade química e física em uso por 2 horas em temperatura ambiente (até 32,5 °C) a partir do momento da reconstituição do frasco-ampola da vacina. Após esse período, a vacina deve ser descartada. Não coloque de volta no refrigerador. Do ponto de vista microbiológico, QDENG A deve ser usada imediatamente. Se não for usada imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário.

Qualquer produto medicamentoso não utilizado ou material residual deverá ser descartado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos, as reações relatadas com maior frequência em participantes entre 4 a 60 anos de idade foram dor no local da injeção (50%), cefaleia (35%), mialgia (31%), eritema no local de injeção (27%), mal-estar (24%), astenia (20%) e febre (11%).

Essas reações adversas que ocorreram, geralmente, dentro de dois dias após a injeção, foram de gravidade leve a moderada, apresentaram curta duração (1 a 3 dias) e foram menos frequentes após a segunda injeção de QDENG A do que após a primeira injeção.

Viremia por vacina

No estudo clínico DEN-205, a viremia por vacina transitória foi observada após a vacinação com QDENG A em 49% dos participantes do estudo que não haviam sido infectados pela dengue anteriormente e em 16% dos participantes do estudo que haviam sido infectados pela dengue anteriormente. A viremia por vacina geralmente começou na segunda semana após a primeira dose e teve uma duração média de 4 dias. A viremia por vacina foi associada a sintomas transitórios, de intensidade leve a moderada, tais como cefaleia, artralgia, mialgia e erupção cutânea em alguns participantes. A viremia da vacina foi raramente detectada após a segunda dose.

Lista de reações adversas

As reações adversas associadas com QDENG A obtidas a partir de estudos clínicos são apresentadas na tabela a seguir.

O perfil de segurança apresentado abaixo é baseado em uma análise agrupada incluindo 14.627 participantes de estudo de 4 a 60 anos de idade (13.839 crianças e 788 adultos) que foram vacinados com QDENG A. Esta incluiu um subconjunto de reatogenicidade de 3.830 participantes (3.042 crianças e 788 adultos).

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

Muito comum: $\geq 1/10$

Comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Incomum: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muito rara: $< 1/10.000$

Tabela 8: Reações adversas provenientes de estudos clínicos (4 a 60 anos de idade)

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Muito comum	Infecção das vias aéreas superiores ^a

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
	Comum	Nasofaringite Faringotonsilite ^b
	Incomum	Bronquite Rinite
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Muito comum	Diminuição do apetite ^c
Distúrbios psiquiátricos	Muito comum	Irritabilidade ^c
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia Sonolência ^c
	Incomum	Tontura
Distúrbios gastrointestinais	Incomum	Diarreia Náusea Dor abdominal Vômito
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum	Erupção cutânea ^d Prurido ^e Urticária
	Muito rara	Angioedema
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Mialgia
	Comum	Artralgia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Dor no local da injeção Eritema no local da injeção Mal-estar Astenia Febre
	Comum	Inchaço no local da injeção Equimoses no local de injeção ^e Prurido no local de injeção ^e Síndrome gripal
	Incomum	Hemorragia no local da injeção ^e Fadiga ^e Alteração da cor no local de injeção ^e

a Inclui infecção das vias aéreas superiores e infecção viral das vias aéreas superiores

b Inclui faringotonsilite e tonsilite

c Coletadas em crianças com menos de 6 anos de idade em estudos clínicos

d Inclui erupção cutânea, erupção cutânea viral, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pruriginosa

e Relatada em adultos em estudos clínicos

População pediátrica:

Dados de participantes pediátricos de 4 a 17 anos de idade:

Os dados de segurança agrupados de estudos clínicos estão disponíveis para 13.839 crianças (9.210 com 4 a 11 anos de idade e 4.629 com 12 a 17 anos de idade). Isso inclui dados de reatogenicidade coletados em 3.042 crianças (1.865 com 4 a 11 anos de idade e 1.177 com 12 a 17 anos de idade).

A frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças foram, na maioria, compatíveis com aquelas observadas em adultos.

As reações adversas relatadas mais comumente em crianças do que em adultos foram: febre (11% versus 3%), infecção das vias aéreas superiores (11% versus 3%), nasofaringite (6% versus 0,6%), faringotonsilite (2% versus 0,3%) e doença semelhante à gripe (1% versus 0,1%). As reações adversas relatadas menos comumente em crianças do que em adultos foram eritema no local da injeção (2% versus 27%), náusea (0,03% versus 0,8%) e artralgia (0,03% versus 1%).

As seguintes reações foram coletadas em 357 crianças com menos de 6 anos de idade vacinadas com QDENG: diminuição do apetite (17%), sonolência (13%) e irritabilidade (12%).

Dados de participantes pediátricos com menos de 4 anos de idade, ou seja, fora da faixa etária indicada

A reatogenicidade em participantes com menos de 4 anos de idade foi avaliada em 78 participantes que receberam pelo menos uma dose de QDENG dos quais 13 receberam o regime indicado de 2 doses. As reações relatadas com frequência muito comum foram irritabilidade (25%), febre (17%), dor no local da injeção (17%) e perda de apetite (15%). Sonolência (8%) e eritema no local da injeção (3%) foram relatados com frequência comum. Inchaço no local da injeção não foi observado em participantes com menos de 4 anos de idade.

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.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdosagem foi relatado.

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

MS – 1.0639.0307

Farm. Resp.: Alex Bernacchi

CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP

CNPJ: 60.397.775/0001-74

Fabricado e embalado (embalagem primária) por:

IDT Biologika GmbH

Dessau-Rosslau, Alemanha

Embalado (embalagem secundária) por:

Takeda GmbH

Singen, Alemanha

Diluyente fabricado por:

Takeda GmbH

Singen, Alemanha

Ou

Catalent Belgium S.A

Bruxelas, Bélgica

Ou

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC

Bloomington, EUA

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



QDG_1022_0124_VPS_DESC

QDENGAR[®]

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

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado e diluente para solução injetável em embalagens contendo:

- 1 frasco-ampola com pó liofilizado, 1 seringa preenchida com 0,5 mL de diluente e 2 agulhas.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO DOS 4 AOS 60 ANOS

COMPOSIÇÃO

Após a reconstituição, cada dose (0,5 mL) contém:

Sorotipo 1 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 3,3 \log_{10}$ UFP**/dose

Sorotipo 2 do vírus da dengue (vivo, atenuado)#: $\geq 2,7 \log_{10}$ UFP**/dose

Sorotipo 3 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 4,0 \log_{10}$ UFP**/dose

Sorotipo 4 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 4,5 \log_{10}$ UFP**/dose

*Produzido em células Vero por tecnologia de DNA recombinante. Genes de proteínas de superfície específicas do sorotipo introduzidos no arcabouço do dengue tipo 2. Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGMs).

#Produzido em células Vero por tecnologia de DNA recombinante.

**UFP = unidades formadoras de placas.

Excipientes: trealose di-hidratada, poloxaleno, albumina sérica humana, fosfato de potássio monobásico, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloreto de potássio e cloreto de sódio.

Diluente: cloreto de sódio e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

QDENGAR é indicada para a prevenção de dengue em indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica de QDENGAR foi avaliada no estudo DEN-301, um estudo pivotal de fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, conduzido em cinco países da América Latina (Brasil, Colômbia, República Dominicana, Nicarágua e Panamá) e em três países da Ásia (Sri Lanka, Tailândia e Filipinas). Um total de 20.099 crianças e adolescentes entre 4 e 16 anos de idade foram randomizadas (na proporção de 2:1) para receber QDENGAR ou placebo, independente se tinham ou não infecção prévia por dengue.

A eficácia foi avaliada por meio de vigilância ativa ao longo de toda a duração do estudo. Foi requisitado que qualquer participante com doença febril (definida como temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em qualquer 2 de 3 dias consecutivos) visitasse o centro do estudo para avaliação da dengue pelo investigador. Essa solicitação era lembrada pelo menos semanalmente aos participantes/responsáveis legais para maximizar a detecção de todos os casos sintomáticos de dengue confirmada virologicamente (DCV). Os episódios febris foram confirmados por um método quantitativo e validado de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), para detectar sorotipos específicos da dengue.

Dados de eficácia clínica para participantes de 4 a 16 anos de idade

Os resultados da eficácia da vacina (EV), de acordo com o desfecho primário (dengue confirmada virologicamente - DCV - ocorrendo de 30 dias a 12 meses após a segunda injeção) são mostrados na Tabela 1. A idade média da população do estudo de acordo com o protocolo foi de 9,6 anos (desvio padrão de 3,5 anos), com 12,7% dos participantes nas faixas etárias de 4-5 anos, 55,2% de 6-11 anos e 32,1% de 12-16 anos. Destes, 46,5% eram da Ásia e 53,5% da América Latina, 49,5% eram do sexo feminino e 50,5% do sexo masculino. A sorologia na linha de base (estado sorológico antes da primeira injeção) para dengue foi avaliada em todos os participantes pelo teste de microneutralização (MNT₅₀) para permitir a avaliação da eficácia da vacina (EV) em função do estado imune prévio (estado sorológico na linha de base). O percentual da população total da coorte, com estado sorológico negativo para dengue na linha de base foi de 27,7%.

Tabela 1: Eficácia da vacina (EV) na prevenção de DCV causada por qualquer dos sorotipos, a partir de 30 dias até 12 meses após a segunda injeção no Estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo)^a

	QDENGGA N = 12.700 ^b	Placebo N = 6.316 ^b
Dengue sintomática, n (%)	61 (0,5)	149 (2,4)
Eficácia da vacina (IC de 95%) (%)	80,2 (73,3, 85,3)	
Valor de p	< 0,001	

IC: intervalo de confiança; n: número de participantes com febre; N: número total de participantes; DCV: dengue confirmada virologicamente.

^a análise primária dos dados de eficácia foi baseada no conjunto de acordo com o protocolo, que consistiu em todos os participantes randomizados que não tiveram nenhuma violação importante do protocolo, incluindo não receber as duas doses da atribuição correta da QDENGGA ou placebo.

^b Número de participantes avaliados.

Os resultados da EV de acordo com os desfechos secundários, na prevenção de hospitalização devido à dengue sintomática, na prevenção de dengue sintomática por estado sorológico, por sorotipo, e na prevenção de dengue grave são apresentados na Tabela 2. Para dengue grave, dois tipos de desfechos foram considerados: casos de DCV clinicamente graves e casos de DCV que atenderam aos critérios de dengue hemorrágica (DH) pela classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1997. Os critérios usados no Estudo DEN-301 para a avaliação da gravidade de DCV por um Comitê independente de adjudicação de casos de dengue (DCAC) foram baseados nas diretrizes da OMS de 2009. O DCAC avaliou todos os casos de internação por DCV utilizando critérios pré-definidos que incluíram avaliação de alterações hemorrágicas, extravasamento de plasma, função hepática, função renal, função cardíaca, sistema nervoso central e choque. No Estudo DEN-301, os casos de DCV que atendem aos critérios da OMS de 1997 para DH foram identificados usando um algoritmo programado, ou seja, sem utilizar interpretação médica. Em geral, os critérios incluíram a presença de febre com duração de 2 a 7 dias, tendência à hemorragia, trombocitopenia e evidência de extravasamento de plasma.

Tabela 2: Eficácia da vacina na prevenção de hospitalização por DCV, na prevenção de DCV por sorotipo da dengue, na prevenção de DCV de acordo com a sorologia para dengue na linha de base e na prevenção de formas graves da dengue, avaliada desde 30 dias até 18 meses após a segunda dose da vacina no estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo)

	QDENGGA N=12.700 ^a	Placebo N=6.316 ^a	EV (IC de 95%)
EV na prevenção de hospitalizações por DCV^b, n (%)			
Hospitalização por dengue sintomática ^c	13 (< 0,1)	66 (1,0)	90,4 (82,6, 94,7) ^d
EV na prevenção de DCV por sorotipo da dengue, n (%)			
Dengue sintomática causada por DENV-1	38 (0,3)	62 (1,0)	69,8 (54,8, 79,9) ^c
Dengue sintomática causada por DENV-2	8 (< 0,1)	80 (1,3)	95,1 (89,9, 97,6) ^c
Dengue sintomática causada por DENV-3	63 (0,5)	60 (0,9)	48,9 (27,2, 64,1) ^c
Dengue sintomática causada por DENV-4	5 (< 0,1)	5 (< 0,1)	51,0 (-69,4, 85,8)
EV na prevenção de dengue sintomática de acordo com a sorologia para dengue na linha de base, n (%)			
Dengue sintomática em todos os participantes	114 (0,9)	206 (3,3)	73,3 (66,5, 78,8) ^c
Dengue sintomática em indivíduos soropositivos na linha de base	75 (0,8)	150 (3,3)	76,1 (68,5, 81,9) ^c
Dengue sintomática em indivíduos soronegativos na linha de base	39 (1,1)	56 (3,2)	66,2 (49,1, 77,5) ^c
EV na prevenção de DH causada por qualquer sorotipo, n (%)			
Global	2 (< 0,1)	7 (0,1)	85,9 (31,9, 97,1) ^c
EV na prevenção da dengue grave causada por qualquer sorotipo, n (%)			
Global	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)	2,3 (-977,5, 91,1)

EV: eficácia da vacina; IC: intervalo de confiança; n: número de participantes; DCV: dengue confirmada virologicamente; DENV: sorotipo do vírus da dengue; DH: dengue hemorrágica

^a Número de participantes avaliados.

^b Desfecho secundário principal.

^c A maioria dos casos observados foi devido ao DENV-2 (0 caso para QDENGGA e 46 casos para Placebo)

^d Valor de p < 0,001.

O início precoce da proteção foi observado com uma EV exploratória de 81,1% (IC de 95%: 64,1%, 90,0%) contra a DCV causada por todos os sorotipos em análise conjunta a partir da primeira dose até a segunda dose.

Proteção de longo prazo

No estudo DEN-301, várias análises exploratórias foram conduzidas para estimar a proteção de longo prazo desde a primeira dose até 4,5 anos após a segunda dose (Tabela 3).

Tabela 3: Eficácia da vacina na prevenção de DCV e hospitalização em geral, de acordo com a sorologia para dengue na linha de base, e contra sorotipos individuais de acordo com a sorologia na linha de base desde a primeira dose até 54 meses após a segunda dose no estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo)

	QDENG n/N	Placebo n/N	EV (95% IC) na prevenção de DCV ^a	QDENG n/N	Placebo n/N	EV (95% IC) na prevenção de hospitalizações por DCV ^a
Geral	442/13380	547/6687	61,2 (56,0, 65,8)	46/13380	142/6687	84,1 (77,8, 88,6)
Soronegativos na linha de base, N=5.546						
Qualquer sorotipo	147/3714	153/1832	53,5 (41,6, 62,9)	17/3714	41/1832	79,3 (63,5, 88,2)
DENV-1	89/3714	79/1832	45,4 (26,1, 59,7)	6/3714	14/1832	78,4 (43,9, 91,7)
DENV-2	14/3714	58/1832	88,1 (78,6, 93,3)	0/3714	23/1832	100 (88,5, 100) ^b
DENV-3	36/3714	16/1832	-15,5 (-108,2, 35,9)	11/3714	3/1832	-87,9 (-573,4, 47,6)
DENV-4	12/3714	3/1832	-105,6 (-628,7, 42,0)	0/3714	1/1832	NF ^c
Soropositivos na linha de base, N=14.517						
Qualquer sorotipo	295/9663	394/4854	64,2 (58,4,69,2)	29/9663	101/4854	85,9 (78,7, 90,7)
DENV-1	133/9663	151/4854	56,1 (44,6, 65,2)	16/9663	24/4854	66,8 (37,4, 82,3)
DENV-2	54/9663	135/4854	80,4 (73,1, 85,7)	5/9663	59/4854	95,8 (89,6, 98,3)
DENV-3	96/9663	97/4854	52,3 (36,7, 64,0)	8/9663	15/4854	74,0 (38,6, 89,0)
DENV-4	12/9663	20/4854	70,6 (39,9, 85,6)	0/9663	3/4854	NF ^c

EV: eficácia da vacina, IC: intervalo de confiança, DCV: dengue confirmado virologicamente, n: número de indivíduos, N: número de indivíduos avaliados, NF: não fornecido

^a Análises exploratórias; o estudo não foi desenvolvido nem projetado para demonstrar uma diferença entre a vacina e o grupo placebo

^b Aproximado usando um IC de 95% unilateral

^c Estimativa de EV não fornecida, pois foram observados menos de 6 casos, tanto para QDENG quanto para placebo

Além disso, a EV na prevenção de dengue hemorrágica causada por qualquer sorotipo foi de 70,0% (IC de 95%: 31,5%, 86,9%) e na prevenção de casos de DCV clinicamente graves causados por qualquer sorotipo foi de 70,2% (IC de 95%: IC: -24,7%, 92,9%).

Na análise ano a ano até quatro anos e meio após a segunda dose, a EV na prevenção de DCV foi demonstrada para todos os quatro sorotipos em participantes soropositivos para dengue na linha de base. Em participantes soronegativos na linha de base, a EV foi demonstrada para DENV-1 e DENV-2, mas não sugerida para DENV-3 e não pôde ser mostrada para DENV-4 devido à menor incidência de casos (Tabela 4).

Tabela 4: Eficácia da vacina na prevenção de DCV e hospitalização em geral e de acordo com a sorologia na linha de base em avaliações anuais, iniciadas 30 dias após a segunda dose no estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo)

		EV (IC de 95%) na prevenção por DCV febril N ^a = 19.021	EV (IC de 95%) na prevenção de hospitalização devido à DCV febril N ^a = 19.021
Ano 1 ^b	Total	80,2 (73,3, 85,3)	95,4 (88,4, 98,2)

	Por estado sorológico para dengue na avaliação inicial, n (%)		
	Soropositivos	82,2 (74,5, 87,6)	94,4 (84,4, 98,0)
	Soronegativos	74,9 (57,0, 85,4)	97,2 (79,1, 99,6)
Ano 2 ^c	Total	56,2 (42,3, 66,8)	76,2 (50,8, 88,4)
	Por estado sorológico para dengue na avaliação inicial, n (%)		
	Soropositivo	60,3 (44,7, 71,5)	85,2 (59,6, 94,6)
	Soronegativos	45,3 (9,9, 66,8)	51,4 (-50,7, 84,3)
Ano 3 ^d	Total	45,0 (32,9, 55,0)	70,8 (49,6, 83,0)
	Por estado sorológico para dengue na avaliação inicial, n (%)		
	Soropositivos	48,7 (34,8, 59,6)	78,4 (57,1, 89,1)
	Soronegativos	35,5 (7,4, 55,1)	45,0 (-42,6, 78,8)
Ano 4 ^e	Total	62,8 (41,4, 76,4)	96,4 (72,2, 99,5)
	Por estado sorológico para dengue na avaliação inicial, n (%)		
	Soropositivos	64,1 (37,4, 79,4)	94,0 (52,2, 99,3)
	Soronegativos	60,2 (11,1, 82,1)	NF ^f

EV: eficácia da vacina, IC: intervalo de confiança, DCV: dengue confirmada virologicamente, NF: não fornecido, N: número total de participantes no conjunto de análise.

^a O número de participantes avaliados em cada ano é diferente.

^b Ano 1 refere-se a 11 meses com início 30 dias após a segunda dose.

^c Ano 2 refere-se a 13 a 24 meses após a segunda dose.

^d Ano 3 refere-se a 25 a 36 meses após a segunda dose.

^e Ano 4 refere-se a 37 a 48 meses após a segunda dose.

^f A estimativa de EV não foi fornecida, pois foram observados menos de 6 casos, tanto para QDENGGA quanto para placebo.

Eficácia clínica para participantes a partir de 17 anos de idade

Não foi realizado estudo de eficácia clínica em indivíduos dos 17 anos aos 60 anos de idade. A eficácia de QDENGGA em participantes a partir de 17 anos de idade é inferida com base no conceito de “ponte imunológica” utilizando como base a eficácia demonstrada em participantes de 4 a 16 anos de idade,(veja abaixo).

Imunogenicidade

Na ausência de correlatos de proteção para a dengue, a relevância clínica dos dados de imunogenicidade ainda precisa ser compreendida por completo.

Dados de imunogenicidade para participantes de 4 a 16 anos de idade em áreas endêmicas

A média geométrica de títulos (GMT) de acordo com a sorologia para dengue na linha de base, em participantes de 4 a 16 anos no estudo DEN-301 são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5: Imunogenicidade por sorologia na linha de base para dengue no estudo DEN-301 (na coorte, de acordo com o protocolo para imunogenicidade)^a

	Soropositivos na linha de base		Soronegativos na linha de base	
	Pré-vacinação N = 1.816*	1 mês Pós-dose 2 N = 1.621	Pré-vacinação N=702	1 mês Pós-dose 2 N = 641
DENV-1				
GMT	411,3	2.115,2	5,0	184,2
IC de 95%	(366,0, 462,2)	(1.957,0, 2.286,3)	NE**	(168,6, 201,3)
DENV-2				
GMT	753,1	4.897,4	5,0	1.729,9
IC de 95%	(681,0, 832,8)	(4.645,8, 5.162,5)	NE**	(1.613,7, 1.854,6)
DENV-3				
GMT	357,7	1.761,0	5,0	228,0
IC de 95%	(321,3, 398,3)	(1.645,9, 1.884,1)	NE**	(211,6, 245,7)
DENV-4				

GMT	218,4	1.129,4	5,0	143,9
IC de 95%	(198,1, 240,8)	(1.066,3, 1.196,2)	NE**	(133,6, 155,1)

N: número de participantes avaliados; DENV: vírus da dengue; GMT: média geométrica de títulos ; IC: intervalo de confiança; NE: não estimado

a O subgrupo de imunogenicidade foi um subgrupo de participantes selecionado aleatoriamente, dentro da coorte total de participantes de acordo com o protocolo.

* Para DENV-2 e DENV-3: N = 1.815

** Todos os participantes tinham valores de GMT abaixo do LID (10) (limite inferior de detecção), portanto, foram relatados como 5 sem nenhum valor de IC.

Dados de imunogenicidade para participantes de 18 a 60 anos de idade em áreas não endêmicas

A imunogenicidade de QDENGGA em adultos de 18 a 60 anos de idade foi avaliada no DEN-304, um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e de Fase 3, em um país não endêmico (EUA). A GMT pós-dose 2 está descrita na Tabela 6.

Tabela 6: GMTs de anticorpos neutralizantes para dengue no estudo DEN-304 (na coorte, de acordo com o protocolo)

	Soropositivos na linha de base*		Soronegativos na linha de base*	
	Pré-vacinação N=68	1 mês Pós-dose 2 Pós-vacinação N = 67	Pré-vacinação N=379	1 mês Pós-dose 2 Pós-vacinação N = 367
DENV-1				
GMT	13,9	365,1	5,0	268,1
IC de 95%	(9,5, 20,4)	(233,0, 572,1)	NE**	(226,3, 317,8)
DENV-2				
GMT	31,8	3.098,0	5,0	2.956,9
IC de 95%	(22,5, 44,8)	(2.233,4, 4.297,2)	NE**	(2.635,9, 3.316,9)
DENV-3				
GMT	7,4	185,7	5,0	128,9
IC de 95%	(5,7, 9,6)	(129,0, 267,1)	NE**	(112,4, 147,8)
DENV-4				
GMT	7,4	229,6	5,0	137,4
IC de 95%	(5,5, 9,9)	(150,0, 351,3)	NE**	(121,9, 155,0)

N: número de participantes avaliados; DENV: vírus da dengue; GMT: média geométrica de títulos ; IC: intervalo de confiança; NE: não estimado

*Dados agrupados dos Lotes 1, 2 e 3 da vacina tetravalente contra a dengue

** Todos os participantes tinham valores de GMT abaixo do LID (10), portanto, foram relatados como 5 sem nenhum valor de IC

A extrapolação de eficácia é baseada nos dados de imunogenicidade e resultados de uma análise de não inferioridade, comparando GMTs pós-vacinação nas populações soronegativas para dengue na avaliação inicial do DEN-301 e DEN-304 (Tabela 7). A proteção contra a dengue é esperada em adultos, embora a magnitude real da eficácia em relação àquela observada em crianças e adolescentes seja desconhecida.

Tabela 7: Proporção da GMT entre participantes soronegativos para dengue na linha de base nos estudos DEN-301 (4 a 16 anos) e DEN-304 (18 a 60 anos) (na coorte, de acordo com o protocolo para imunogenicidade)

Razão de GMT* (IC de 95%)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1m pós-2. ^a dose	0,69 (0,58, 0,82)	0,59 (0,52, 0,66)	1,77 (1,53, 2,04)	1,05 (0,92, 1,20)
6m pós-2. ^a dose	0,62 (0,51, 0,76)	0,66 (0,57, 0,76)	0,98 (0,84, 1,14)	1,01 (0,86, 1,18)

DENV: vírus da dengue; GMT: média geométrica de títulos; IC: intervalo de confiança; m: mês(es)

*Não inferioridade: limite superior do IC de 95% menor que 2,0.

Persistência de anticorpos a longo prazo

A persistência a longo prazo de anticorpos neutralizantes foi demonstrada no estudo DEN-301, com títulos que permaneceram bem acima dos níveis pré-vacinação para todos os quatro sorotipos, até 51 meses após a primeira dose.

Referências Bibliográficas

López-Medina E, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. TIDES study group. Efficacy of a dengue vaccine candidate (TAK-003) in healthy children and adolescents two years after vaccination. *J Infect Dis.* 2021;jiaa761. doi: 10.1093/infdis/jiaa761. Epub ahead of print.

Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Rivera IE, et al. Long-term safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate in children and adults: a randomized, placebo-controlled, phase 2 study. *J Infect Dis.* 2020 Jul 13;jiaa406. doi: 10.1093/infdis/jiaa406. Epub ahead of print.

Michlmayr D, Andrade P, Nascimento EJM, et al. Characterization of the Type-Specific and Cross-Reactive B-Cell Responses Elicited by a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine. *J Infect Dis.* 2021 Feb 3;223(2):247-257. doi: 10.1093/infdis/jiaa346.

Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1434-1443. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30556-0.

Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, et al. Supplementary Appendix. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1434-1443.

Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. TIDES study group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1423-1433. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30414-1. Erratum in: *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1114.

Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. Supplementary Appendix. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1423-1433.

Turner M, Papadimitriou A, Winkle P, et al. Immunogenicity and safety of lyophilized and liquid dengue tetravalent vaccine candidate formulations in healthy adults: a randomized, phase 2 clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Oct 2;16(10):2456-2464. doi: 10.1080/21645515.2020.1727697.

Tricou V, Low JG, Oh HM, et al. Safety and immunogenicity of a single dose of a tetravalent dengue vaccine with two different serotype-2 potencies in adults in Singapore: A phase 2, double-blind, randomised, controlled trial. *Vaccine.* 2020 Feb 5;38(6):1513-1519. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.11.061.

Biswal S, Reynales H, Sáez-Llorens X, et al. TIDES Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):2009-2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903869.

Biswal S, Reynales H, Sáez-Llorens X, et al. Supplementary Appendix. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *NEJM.* 2019. 21;381(21):2009-2019.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacinas virais.

Código ATC: J07BX04

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: QDENGGA contém vírus vivos atenuados da dengue.

O principal mecanismo de ação de QDENGGA consiste em permitir a replicação do vírus vacinal localmente e induzir respostas imunológicas humorais e celulares contra os quatro sorotipos do vírus da dengue.

Propriedades farmacocinéticas

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com QDENGGA.

Dados de segurança pré-clínicos: Dados pré-clínicos de segurança revelam não haver nenhum risco especial para seres humanos em estudos convencionais de dose única, tolerância local, toxicidade de doses repetidas e toxicidade para reprodução e desenvolvimento. Em um estudo de distribuição e propagação, não houve propagação do RNA de QDENGGA nas fezes e na urina, confirmando um baixo risco de propagação de vírus vacinal no ambiente ou transmissão por vacinados. Um estudo de virulência neurológica mostra que QDENGGA não é neurotóxica. Embora nenhum perigo relevante tenha sido identificado, a relevância dos estudos de toxicidade reprodutiva é limitada, uma vez que coelhos não são permissivos à infecção pelo vírus da dengue.

4. CONTRAINDICAÇÕES

QDENGGA é contraindicada nos casos de:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente listado na seção COMPOSIÇÃO ou hipersensibilidade à uma dose anterior de QDENGGA;
- Indivíduos com imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo aqueles recebendo terapias imunossupressoras tais como quimioterapia ou altas doses de corticosteroides sistêmicos (p. ex., 20 mg/dia ou 2 mg/kg/dia de prednisona por duas semanas ou mais) dentro de quatro semanas anteriores à vacinação, assim como ocorre com outras vacinas vivas atenuadas.
- Indivíduos com infecção por HIV sintomática ou infecção por HIV assintomática quando acompanhada por evidência de função imunológica comprometida.
- Mulheres grávidas. (veja seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
- Mulheres em período de amamentação. (veja seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas.

Este medicamento é contraindicado para mulheres em período de amamentação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anafilaxia

Assim como com todas as vacinas injetáveis, a supervisão e o tratamento médico adequados devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina.

Revisão do histórico médico

A vacinação deve ser precedida por uma revisão do histórico médico (especialmente no que diz respeito à vacinação anterior e possíveis reações de hipersensibilidade que ocorreram após a vacinação).

Doença concomitante

A vacinação com QDENGGA deve ser adiada em pacientes que apresentem doença febril aguda grave. A presença de uma infecção leve, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Limitações da efetividade da vacina

Uma resposta imunológica protetora com QDENGGA pode não ser induzida em todas as pessoas vacinadas contra todos os sorotipos do vírus da dengue, e pode diminuir ao longo do tempo (veja a seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Atualmente não se sabe se uma ausência de proteção poderia resultar em um aumento na gravidade da dengue. Recomenda-se que as medidas de proteção pessoal contra picadas de mosquito sejam mantidas após a vacinação. Os pacientes devem procurar atendimento médico se desenvolverem sinais de alerta ou sintomas da doença da dengue.

Não há dados sobre o uso de QDENGGA em pessoas acima de 60 anos de idade e dados limitados em pacientes com condições médicas crônicas.

Reações relacionadas à ansiedade

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação com a vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha. É importante que sejam realizadas precauções para evitar lesões causadas por desmaios.

Mulheres com potencial para engravidar

Assim como acontece com outras vacinas vivas atenuadas, mulheres com potencial para engravidar devem evitar a gravidez durante pelo menos um mês após a vacinação.

Outros

QDENGGA não deve ser administrada por injeção intravascular, intradérmica ou intramuscular.

Excipientes

QDENGGA contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,5 mL, ou seja, é essencialmente "isento de sódio". QDENGGA contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose de 0,5 mL, ou seja, essencialmente "livre de potássio".

Fertilidade, gravidez e lactação:

- Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar devem evitar a gravidez durante pelo menos um mês após a vacinação. Mulheres que pretendem engravidar devem ser aconselhadas a adiar a vacinação.

- Gravidez

Os estudos em animais são insuficientes com relação à toxicidade reprodutiva (veja seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

A quantidade de dados sobre o uso de QDENGGA em mulheres grávidas é muito limitada. Esses dados não são suficientes para concluir quanto à ausência de possíveis efeitos de QDENGGA na gravidez, no desenvolvimento embriofetal, no parto e no desenvolvimento pós-natal.

QDENGGA é uma vacina viva atenuada; portanto, QDENGGA é contraindicada durante a gestação (veja seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas.

- Lactação

Não se sabe se QDENG A é excretada no leite humano. Um risco para recém-nascidos ou lactentes não pode ser excluído. QDENG A é contraindicada durante a amamentação (veja seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

- Fertilidade

Os estudos em animais são insuficientes com relação à toxicidade reprodutiva (veja seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Não foram conduzidos estudos específicos sobre fertilidade em humanos.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: QDENG A possui pouca influência na capacidade de conduzir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para pacientes recebendo tratamento com imunoglobulinas ou hemoderivados contendo imunoglobulinas, como sangue ou plasma, recomenda-se esperar pelo menos seis semanas, e, preferencialmente, três meses, após o término do tratamento antes de administrar QDENG A, a fim de evitar a neutralização dos vírus atenuados contidos na vacina.

QDENG A não deve ser administrada em pacientes recebendo terapias imunossupressoras, tais como quimioterapia ou altas doses de corticosteroides sistêmicos dentro das quatro semanas anteriores à vacinação (veja seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Uso com outras vacinas

Se QDENG A for administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, as vacinas devem sempre ser administradas em locais de injeção diferentes.

QDENG A pode ser administrada concomitantemente com uma vacina contra hepatite A. A administração concomitante foi estudada em adultos.

QDENG A pode ser administrada concomitantemente com uma vacina contra febre amarela. Em um estudo clínico envolvendo aproximadamente 300 participantes adultos que receberam QDENG A concomitantemente com a vacina contra febre amarela 17D, não houve impacto nas taxas de soroproteção contra febre amarela. As respostas de anticorpos contra a dengue foram reduzidas após a administração concomitante de QDENG A e a vacina contra febre amarela 17D. A significância clínica desse achado é desconhecida.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, a vacina não deve ser misturada com outra vacina ou medicamentos, com exceção do diluente fornecido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar.

QDENG A, pó liofilizado e diluente, tem validade de 18 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Após o preparo, a solução reconstituída com o diluente deve ser utilizada imediatamente. Se isto não for possível, QDENG A deve ser utilizada dentro de 2 horas.

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada por 2 horas à temperatura ambiente (até 32,5°C) à partir do momento da reconstituição do frasco da vacina. Após esse período, a vacina deve ser descartada. Não a devolva à geladeira.

Do ponto de vista microbiológico, QDENG A deve ser usada imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário.

QDENG A é um pó de coloração branca a quase branca (pó compacto). O diluente é uma solução transparente e incolor. Após a reconstituição a solução resultante deve ser límpida, incolor a amarelo-clara, e essencialmente livre de partículas estranhas.

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

Indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade

QDENG A deve ser administrada por via subcutânea em um esquema de duas doses, com intervalo de 3 meses (0 e 3 meses), sendo cada dose de 0,5 mL.

A necessidade de uma dose de reforço ainda não foi estabelecida.

Pacientes pediátricos com idade inferior a 4 anos

A segurança e a eficácia de QDENG A em crianças com idade inferior a 4 anos ainda não foram estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis são descritos na seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA mas nenhuma recomendação pode ser feita quanto à posologia.

Método de administração

Após a reconstituição completa da vacina liofilizada com o diluente, QDENG A deve ser administrada por meio de injeção subcutânea (SC), de preferência na parte superior do braço, na região do deltoide.

QDENG A não deve ser injetada por via intravascular, intradérmica ou intramuscular. A vacina não deve ser misturada com qualquer outra vacina ou outros produtos medicamentosos parenterais na mesma seringa.

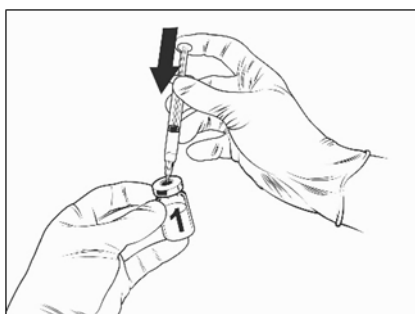
Instruções para reconstituição da vacina com o diluente apresentado em seringa preenchida

QDENG A é uma vacina de dois componentes que consiste em um frasco-ampola contendo a vacina liofilizada e o diluente em seringa preenchida. A vacina liofilizada deve ser reconstituída com o diluente antes da administração.

QDENG A não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

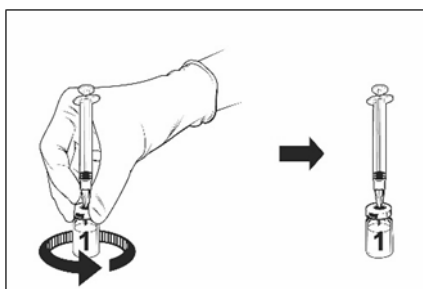
Para a reconstituição, use apenas o diluente (solução de cloreto de sódio 0,22%) fornecido com a vacina, uma vez que não contém conservantes ou outras substâncias antivirais. O contato com conservantes, antissépticos, detergentes e outras substâncias antivirais deve ser evitado, pois pode inativar a vacina.

Remova o frasco da vacina e o diluente em seringa preenchida do refrigerador e coloque-os em temperatura ambiente por aproximadamente 15 minutos.



Frasco-ampola de vacina liofilizada

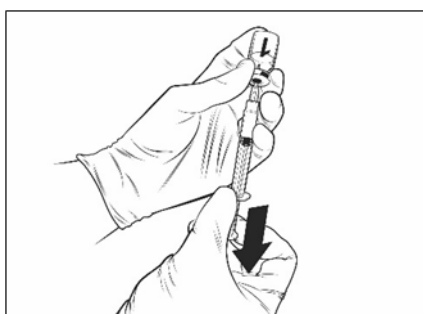
- Remova os lacres de proteção do frasco-ampola da vacina e limpe a superfície da tampa de borracha no topo do frasco-ampola utilizando um lenço umedecido com álcool
- Encaixe uma agulha à seringa preenchida, e insira a agulha no frasco da vacina. A agulha recomendada é de calibre 23.
- Direcione o fluxo do diluente para a lateral do frasco enquanto pressiona o êmbolo lentamente para reduzir a chance de formação de bolhas.



Vacina reconstituída

- Retire o dedo do êmbolo e, enquanto segura o conjunto encaixado em uma superfície plana, gire suavemente o frasco em ambas as direções com a agulha encaixada na seringa.
- NÃO AGITE. Pode haver formação de espuma e bolhas no produto reconstituído.
- Deixe o frasco e a seringa encaixada em descanso por algum tempo até que a solução fique límpida. Isso leva cerca de 30-60 segundos.

Após a reconstituição, a solução resultante deve ser límpida, incolor a amarelo clara, e essencialmente livre de partículas estranhas. Descarte a vacina se houver material particulado presente e/ou se a coloração parecer alterada.



Vacina reconstituída

- Retire todo o volume da solução de QDENG A reconstituída com a mesma seringa até que apareça uma bolha de ar na seringa.
- Retire o conjunto de agulha e seringa do frasco.
- Segure a seringa com a agulha apontando para cima, bata na lateral da seringa para fazer com que a bolha de ar suba, descarte a agulha encaixada e a substitua por uma nova agulha estéril e expulse a bolha de ar até que uma pequena quantidade de líquido seja formada no topo da agulha. A agulha recomendada tem 16 mm e calibre 25.
- QDENG A está pronta para a administração por injeção

subcutânea.

QDENGAs deve ser administrada imediatamente após a reconstituição. Foi demonstrada estabilidade química e física em uso por 2 horas em temperatura ambiente (até 32,5 °C) a partir do momento da reconstituição do frasco-ampola da vacina. Após esse período, a vacina deve ser descartada. Não coloque de volta no refrigerador. Do ponto de vista microbiológico, QDENGAs deve ser usada imediatamente. Se não for usada imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário.

Qualquer produto medicamentoso não utilizado ou material residual deverá ser descartado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos, as reações relatadas com maior frequência em participantes entre 4 a 60 anos de idade foram dor no local da injeção (50%), cefaleia (35%), mialgia (31%), eritema no local de injeção (27%), mal-estar (24%), astenia (20%) e febre (11%).

Essas reações adversas que ocorreram, geralmente, dentro de dois dias após a injeção, foram de gravidade leve a moderada, apresentaram curta duração (1 a 3 dias) e foram menos frequentes após a segunda injeção de QDENGAs do que após a primeira injeção.

Viremia por vacina

No estudo clínico DEN-205, a viremia por vacina transitória foi observada após a vacinação com QDENGAs em 49% dos participantes do estudo que não haviam sido infectados pela dengue anteriormente e em 16% dos participantes do estudo que haviam sido infectados pela dengue anteriormente. A viremia por vacina geralmente começou na segunda semana após a primeira dose e teve uma duração média de 4 dias. A viremia por vacina foi associada a sintomas transitórios, de intensidade leve a moderada, tais como cefaleia, artralgia, mialgia e erupção cutânea em alguns participantes. A viremia da vacina foi raramente detectada após a segunda dose.

Lista de reações adversas

As reações adversas associadas com QDENGAs obtidas a partir de estudos clínicos são apresentadas na tabela a seguir.

O perfil de segurança apresentado abaixo é baseado em uma análise agrupada incluindo 14.627 participantes de estudo de 4 a 60 anos de idade (13.839 crianças e 788 adultos) que foram vacinados com QDENGAs. Esta incluiu um subconjunto de reatogenicidade de 3.830 participantes (3.042 crianças e 788 adultos).

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

Muito comum: $\geq 1/10$

Comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Incomum: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muito rara: $< 1/10.000$

Tabela 8: Reações adversas provenientes de estudos clínicos (4 a 60 anos de idade)

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Muito comum	Infecção das vias aéreas superiores ^a
	Comum	Nasofaringite Faringotonsilite ^b
	Incomum	Bronquite Rinite
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Muito comum	Diminuição do apetite ^c
Distúrbios psiquiátricos	Muito comum	Irritabilidade ^c
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia Sonolência ^c
	Incomum	Tontura
Distúrbios gastrointestinais	Incomum	Diarreia Náusea Dor abdominal Vômito
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum	Erupção cutânea ^d Prurido ^e

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
		Urticária
	Muito rara	Angioedema
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Mialgia
	Comum	Artralgia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Dor no local da injeção Eritema no local da injeção Mal-estar Astenia Febre
	Comum	Inchaço no local da injeção Equimoses no local de injeção ^e Prurido no local de injeção ^e Síndrome gripal
	Incomum	Hemorragia no local da injeção ^e Fadiga ^e Alteração da cor no local de injeção ^e

a Inclui infecção das vias aéreas superiores e infecção viral das vias aéreas superiores

b Inclui faringotonsilite e tonsilite

c Coletadas em crianças com menos de 6 anos de idade em estudos clínicos

d Inclui erupção cutânea, erupção cutânea viral, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pruriginosa

e Relatada em adultos em estudos clínicos

População pediátrica:

Dados de participantes pediátricos de 4 a 17 anos de idade:

Os dados de segurança agrupados de estudos clínicos estão disponíveis para 13.839 crianças (9.210 com 4 a 11 anos de idade e 4.629 com 12 a 17 anos de idade). Isso inclui dados de reatogenicidade coletados em 3.042 crianças (1.865 com 4 a 11 anos de idade e 1.177 com 12 a 17 anos de idade).

A frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças foram, na maioria, compatíveis com aquelas observadas em adultos.

As reações adversas relatadas mais comumente em crianças do que em adultos foram: febre (11% versus 3%), infecção das vias aéreas superiores (11% versus 3%), nasofaringite (6% versus 0,6%), faringotonsilite (2% versus 0,3%) e doença semelhante à gripe (1% versus 0,1%). As reações adversas relatadas menos comumente em crianças do que em adultos foram eritema no local da injeção (2% versus 27%), náusea (0,03% versus 0,8%) e artralgia (0,03% versus 1%).

As seguintes reações foram coletadas em 357 crianças com menos de 6 anos de idade vacinadas com QDENG: diminuição do apetite (17%), sonolência (13%) e irritabilidade (12%).

Dados de participantes pediátricos com menos de 4 anos de idade, ou seja, fora da faixa etária indicada

A reatogenicidade em participantes com menos de 4 anos de idade foi avaliada em 78 participantes que receberam pelo menos uma dose de QDENG dos quais 13 receberam o regime indicado de 2 doses. As reações relatadas com frequência muito comum foram irritabilidade (25%), febre (17%), dor no local da injeção (17%) e perda de apetite (15%). Sonolência (8%) e eritema no local da injeção (3%) foram relatados com frequência comum. Inchaço no local da injeção não foi observado em participantes com menos de 4 anos de idade.

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.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdosagem foi relatado.

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

MS – 1.0639.0307

Farm. Resp.: Alex Bernacchi

CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP

CNPJ: 60.397.775/0001-74

Fabricado e embalado (embalagem primária) por:

IDT Biologika GmbH
Dessau-Rosslau, Alemanha

Embalado (embalagem secundária) por:

Takeda GmbH
Singen, Alemanha

Diluyente fabricado por:

Takeda GmbH
Singen, Alemanha

Ou
Catalent Belgium S.A
Bruxelas, Bélgica

Ou
Baxter Pharmaceutical Solutions LLC
Bloomington, EUA

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



QDG_1022_0124_VPS



Anexo B

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/01/2024	XXXXXXX/XX-X	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/01/2024	0085943/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/01/2024	- Inclusão de destinação institucional - Dizeres legais	VPS	PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + 10 FA VD TRANS DIL X 0,5ML PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML + 2 AGU
23/01/2024	0085943/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/06/2023	0668346/23-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/03/2023	Nova Apresentação	VPS	PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 1 DOSE + 10 FA VD TRANS DIL X 0,5ML
28/06/2023	0668346/23-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/04/2021	1610887/21-6	1528 - Produto Biológico - Registro de Produto Novo	02/03/2023	Inclusão inicial	VPS	PÓ LIÓFILO SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 1 DOSE + 1 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,5ML + 2 AGU