

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dengvaxia, pó e veículo para suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina quadrivalente contra a dengue (viva, atenuada)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém:

Vírus quimérico da dengue-febre amarela, serotipo 1 (viva, atenuada)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**
Vírus quimérico da dengue-febre amarela, serotipo 2 (viva, atenuada)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**
Vírus quimérico da dengue-febre amarela, serotipo 3 (viva, atenuada)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**
Vírus quimérico da dengue-febre amarela, serotipo 4 (viva, atenuada)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**

* Produzido em células Vero através de tecnologia de ADN recombinante. Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGM).

** DICC₅₀: Dose infecciosa em cultura celular 50%.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Uma dose (0,5 ml) contém 41 microgramas de fenilalanina e 9,38 miligramas de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e veículo para suspensão injetável

Pó branco, homogêneo, liofilizado, com possível retração na base (possível aglomerado em forma de anel).

O veículo é uma solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dengvaxia está indicado para a prevenção da dengue causada pelos serotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue em indivíduos com idade entre os 6 e os 45 anos, com infecção prévia por vírus da dengue confirmada por um teste (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

A utilização de Dengvaxia deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crianças e adultos com idade entre os 6 e os 45 anos

O esquema de vacinação consiste em 3 injeções de uma dose reconstituída da vacina (0,5 ml) a serem administradas em intervalos de 6 meses.

Dose de reforço

Não foi estabelecido o valor acrescentado e o tempo apropriado para a(s) dose(s) de reforço. Os dados disponíveis atualmente estão incluídos na secção 5.1.

População pediátrica com menos de 6 anos

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

Dengvaxia não deve ser utilizada em crianças com menos de 6 anos de idade (ver secções 4.4 e 4.8).

Modo de administração

A imunização deve ser realizada por injeção subcutânea de preferência na parte superior do braço, na região deltoide.

Não administrar por injeção intravascular.

Para instruções acerca da reconstituição de Dengvaxia antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou após administração anterior de Dengvaxia ou de uma vacina contendo os mesmos componentes.

Indivíduos com imunodeficiência mediada por células, congénita ou adquirida, incluindo terapêuticas imunossupressoras tais como quimioterapia ou doses elevadas de corticosteroides sistémicos (p.ex.: 20 mg ou 2 mg/kg de prednisona durante 2 semanas ou mais) até 4 semanas antes da vacinação.

Indivíduos com infeção sintomática pelo VIH ou infeção assintomática pelo VIH quando acompanhada por evidência de compromisso da função imunitária.

Mulheres grávidas (ver secção 4.6).

Mulheres a amamentar (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

Tratamento médico e supervisão adequados têm de estar prontamente disponíveis na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Látex

As tampas das seringas pré-cheias contêm um derivado natural de látex de borracha que pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

Doença intercorrente

A administração da Dengvaxia tem de ser adiada em indivíduos que sofram de doença febril ou doença aguda moderada a grave.

Síncope

A síncope pode acontecer seguida, ou até antes, de qualquer vacinação devido a uma resposta psicogénica à injeção com agulha. Devem existir procedimentos implementados para prevenir alguma lesão por queda e orientações em caso de reações de síncope.

Triagem pré-vacinação de infecção prévia por dengue

Indivíduos que não foram previamente infetados pelo vírus da dengue não devem ser vacinados, uma vez que foi observado um risco aumentado de hospitalização por dengue e dengue clinicamente grave, durante o seguimento a longo prazo em estudos clínicos piloto em indivíduos vacinados que não foram previamente infetados (ver secção 4.8).

Na ausência de infecção prévia pelo vírus da dengue documentada, a infecção prévia tem de ser confirmada por teste antes da vacinação. Para evitar a vacinação de falsos positivos, devem ser utilizados apenas métodos de teste com desempenho adequado em termos de especificidade e reatividade cruzada com base na epidemiologia da doença local de acordo com as recomendações oficiais.

Em áreas não endémicas ou de baixa transmissão, o uso da vacina deve ser restrito a indivíduos que têm maior probabilidade de uma futura exposição ao dengue.

Quanto mais baixa for a proporção de verdadeiros indivíduos seropositivos, maior o risco de falsos seropositivos com qualquer teste usado para determinar o estado serológico em relação ao dengue. Assim, a testagem pré-vacinação e a vacinação devem ser limitadas a indivíduos com maior probabilidade de infecção prévia pelo dengue (p.e. indivíduos que viveram ou estiveram recorrentemente em áreas endémicas). O objetivo é minimizar o risco de um teste falso positivo.

Populações especiais

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar tem de usar métodos contraceptivos eficazes durante pelo menos 1 mês após cada dose (ver secção 4.6).

Viajantes

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

Proteção

Uma resposta imunitária protetora com Dengvaxia pode não ser induzida em todos os vacinados. Recomenda-se a continuação da adoção de medidas de proteção pessoal contra picadas de mosquito após a vacinação.

Dengvaxia contém fenilalanina e sódio.

Dengvaxia contém 41 microgramas de fenilalanina por dose de 0,5 ml. A fenilalanina pode ser prejudicial em pessoas com fenilcetonúria (FCU), um distúrbio genético raro no qual a fenilalanina se acumula porque o organismo não consegue removê-la adequadamente.

Dengvaxia contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,5 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interação vacina-medicamento

Para os doentes que recebem tratamento com imunoglobulinas ou hemoderivados contendo imunoglobulinas, como sangue ou plasma, aconselha-se esperar, pelo menos 6 semanas e, preferencialmente 3 meses, após o fim do tratamento antes de administrar Dengvaxia, para evitar a neutralização dos vírus atenuados contidos na vacina.

Dengvaxia não deve ser administrado a indivíduos a receber terapêuticas imunossupressoras como quimioterapia ou doses elevadas de corticosteroides sistémicos até 4 semanas antes da vacinação (ver secção 4.3).

Interação vacina-vacina

Dengvaxia foi avaliado num estudo clínico sobre a administração concomitante com Tdap (Toxóide de Tétano, Toxóide de Difteria Reduzida e Vacina Adsorvida contra a Tosse Convulsa Acelular) (629 indivíduos seropositivos para dengue na linha de base, dos 9 aos 60 anos). Foi alcançada a não inferioridade da resposta imune humoral a todos os antígenos Tdap induzidos pela dose de reforço Tdap administrada concomitantemente com a primeira dose de Dengvaxia em comparação com a administração sequencial, quando avaliado 28 dias após a dose de reforço de Tdap em indivíduos seropositivos para dengue. Em indivíduos seropositivos para dengue, a primeira dose de Dengvaxia induziu uma resposta imune semelhante (em termos de títulos médios geométricos [GMTs] e taxas de seropositividade) contra todos os 4 serotipos de dengue em ambos os grupos de administração concomitante e sequencial.

Dengvaxia foi avaliado em dois estudos clínicos com vacinas bivalentes e quadrivalentes para o HPV (Vacina Recombinante contra o Vírus do Papiloma Humano) (305 indivíduos seropositivos para dengue na linha de base, dos 9 aos 14 anos e 197 indivíduos seropositivos para dengue na linha de base, dos 9 aos 13 anos). A não inferioridade da resposta imune humoral às vacinas bivalentes e quadrivalentes contra o HPV / Dengvaxia aos 28 dias após a última injeção não pôde ser avaliada porque o número de indivíduos avaliados foi limitado. As análises de imunogenicidade no grupo de administração concomitante e no grupo de administração sequencial foram apenas descritivas.

A vacina bivalente contra o HPV mostrou GMTs semelhantes em ambos os grupos de administração concomitante e sequencial e o rácio GMT entre os grupos (administração concomitante/sequencial) foi próximo de 1 para HPV-16 e HPV-18. O rácio de GMT entre os grupos (administração concomitante/sequencial) foi próximo de 1 para todos os 4 serotipos de dengue.

Para a vacina contra o HPV quadrivalente, o rácio de GMTs entre os grupos (administração concomitante/sequencial) foi próximo de 1 para o HPV-6 e cerca de 0,80 para o HPV-11, HPV-16 e HPV-18. O rácio de GMTs entre os grupos (administração concomitante/sequencial) foi próximo de 1 para os serotipos 1 e 4, e próximo de 0,80 para os serotipos 2 e 3.

A relevância clínica destas observações não é conhecida.

Não houve evidência de aumento da taxa de reatogenicidade ou mudança no perfil de segurança das vacinas quando as vacinas Tdap ou HPV foram administradas concomitantemente com a Dengvaxia em nenhum desses estudos.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Tal como acontece com outras vacinas vivas atenuadas, as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante, pelo menos, um mês após cada dose.

Gravidez

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A quantidade de dados sobre a utilização de Dengvaxia em mulheres grávidas é limitada. Estes dados não são suficientes para concluir pela ausência de potenciais efeitos de Dengvaxia na gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto e desenvolvimento pós-natal.

Dengvaxia é uma vacina viva atenuada, portanto, Dengvaxia está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Os estudos em animais não revelaram efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita ao aleitamento.

A experiência quanto à excreção do vírus da dengue no leite humano é muito limitada.

Além disso, tendo em consideração que Dengvaxia é uma vacina viva atenuada e que existe uma experiência muito limitada proveniente de dados após comercialização com Dengvaxia em mulheres a amamentar, a vacina está contraindicada durante o aleitamento (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos sobre a fertilidade.

Os estudos em animais não revelaram efeitos nocivos no que respeita à fertilidade feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Dengvaxia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações mais frequentemente notificadas foram cefaleia (51%), dor no local de injeção (49%), mal-estar (41%), mialgia (41%), astenia (32%) e febre (14%).

As reações adversas ocorreram no prazo de 3 dias após a vacinação, exceto a febre que ocorreu até 14 dias após a injeção. As reações adversas foram de curta duração (0 a 3 dias).

Verificou-se uma tendência de as reações adversas sistémicas serem menos frequentes após a segunda e terceira injeções de Dengvaxia, quando comparadas com a primeira injeção.

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

Resumo das reações adversas em forma tabelar

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

Muito frequentes: $\geq 1/10$

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

Pouco frequentes: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$

Muito raras: $< 1/10\,000$

O perfil de segurança apresentado na Tabela 1 baseia-se numa análise conjunta de estudos clínicos selecionados e de utilização comercial.

Tabela 1: Reações adversas de estudos clínicos e de vigilância pós-comercialização

<u>Classe de Sistema de Órgãos</u>	Crianças e Adolescentes 6-17 anos	Adultos 18-45 anos
<u>Reações Adversas</u>	<u>Frequência</u>	<u>Frequência</u>
<u>Infecções e infestações</u>		
<u>Infecção das vias respiratórias superiores</u>	<u>Pouco Frequentes</u>	
<u>Nasofaringite</u>	Raras	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>		

<u>Classe de Sistema de Órgãos</u>	Crianças e Adolescentes	Adultos
<u>Reações Adversas</u>	6-17 anos	18-45 anos
<u>Experienciadas</u>	<u>Frequência</u>	<u>Frequência</u>
<u>Linfadenopatia</u>	<u>Nenhuma⁺</u>	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Doenças do Sistema imunitário</u>		
<u>Alergias incluindo reações anafiláticas*</u>	<u>Muito raros</u>	
<u>Doenças do Sistema nervoso</u>		
<u>Cefaleia</u>	<u>Muito frequentes</u>	
<u>Tonturas</u>	<u>Raros</u>	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>		
<u>Tosse</u>	<u>Raros</u>	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Dor orofaríngea</u>	<u>Raros</u>	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Rinorreia</u>	<u>Raros</u>	<u>Nenhuma⁺</u>
<u>Doenças gastrointestinais</u>		
<u>Vômitos</u>	<u>Pouco Frequentes</u>	
<u>Náuseas</u>	<u>Raros</u>	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Boca seca</u>	<u>Nenhuma⁺</u>	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>		
<u>Erupção cutânea</u>	<u>Raros</u>	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Urticária</u>	<u>Raros</u>	<u>Nenhuma⁺</u>
<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>		
<u>Mialgia</u>	<u>Muito Frequentes</u>	
<u>Dor cervical</u>	<u>Raros</u>	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Artralgia</u>	<u>Nenhuma⁺</u>	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>		
<u>Mal-estar</u>	<u>Muito Frequentes</u>	
<u>Astenia</u>	<u>Muito Frequentes</u>	
<u>Febre</u>	<u>Muito Frequentes</u>	<u>Frequentes</u>
<u>Arrepios</u>	<u>Raros</u>	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Fadiga</u>	<u>Nenhuma⁺</u>	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Dor no local de injeção</u>	<u>Muito Frequentes</u>	
<u>Eritemas no local de injeção</u>	<u>Muito Frequentes</u>	<u>Frequentes</u>
<u>Tumefação do local de injeção</u>	<u>Frequentes</u>	
<u>Prurido no local de injeção</u>	<u>Pouco Frequentes</u>	<u>Frequentes</u>
<u>Induração no local de injeção</u>	<u>Pouco Frequentes</u>	
<u>Hemorragia no local de injeção</u>	<u>Pouco Frequentes</u>	<u>Raros</u>
<u>Hematoma no local de injeção</u>	<u>Pouco Frequentes</u>	<u>Frequentes</u>
<u>Calor no local de injeção</u>	<u>Nenhuma⁺</u>	<u>Pouco Frequentes</u>

* Reações adversas de notificações espontâneas.

+ Não observada nesta população

Doentes hospitalizados e/ou febre da dengue clinicamente grave em dados de seguimento de segurança a longo prazo

Numa análise exploratória de seguimento a longo prazo desde a primeira injeção, em três estudos de eficácia, foi observado um risco acrescido de hospitalização devido a dengue, incluindo dengue clinicamente grave (predominantemente Febre Hemorrágica da Dengue grau 1 ou 2 [OMS 1997]) em indivíduos vacinados sem infecção prévia por dengue.

Dados obtidos de estudos clínicos piloto demonstraram que num período de 6 anos, em indivíduos sem infecção prévia por dengue, o risco da dengue grave é aumentado em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade vacinados com Dengvaxia por comparação com indivíduos não vacinados da mesma faixa etária. Estimativas da análise a longo prazo sugerem que o início de risco acrescido foi sobretudo durante o 3.º ano após a primeira injeção.

O risco acrescido não foi observado em indivíduos que foram previamente infetados pelo vírus da dengue (ver secção 5.1).

População pediátrica

Dados pediátricos em indivíduos dos 6 aos 17 anos de idade

Na população pediátrica, foram observadas febre e eritema no local da injeção com uma frequência maior (muito frequente) do que nos adultos (frequente).

A urticária (rara) só foi notificada em indivíduos dos 6 aos 17 anos de idade.

Dados pediátricos em indivíduos com menos de 6 anos, ou seja, fora da idade de indicação

A reatogenicidade no subgrupo dos indivíduos com menos de 6 anos de idade inclui 2192 indivíduos como indicado a seguir: 1287 indivíduos com menos de 2 anos de idade e 905 indivíduos entre os 2 e os 5 anos de idade.

Em indivíduos entre os 2 e os 5 anos de idade, quando comparados com indivíduos com mais de 6 anos de idade, a tumefação no local da injeção foi notificada com mais frequência (frequência: muito frequente), sendo notificadas reações adversas adicionais (frequência: pouco frequente): erupção maculopapular e diminuição do apetite.

Em indivíduos entre os 2 e os 5 anos de idade, sem infecção prévia por dengue, os dados de seguimento de segurança a longo prazo mostraram um risco acrescido da dengue a exigir hospitalização, incluindo dengue clinicamente grave, em indivíduos vacinados quando comparados com indivíduos não vacinados (ver secção 4.4).

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram comunicados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BX04

Mecanismo de ação

Dengvaxia contém vírus vivos atenuados. Após a administração, os vírus replicam-se localmente e induzem anticorpos neutralizantes e respostas imunitárias de mediação celular contra os quatro serotipos do vírus da dengue.

Eficácia clínica

A eficácia clínica de Dengvaxia foi avaliada em 3 estudos: um estudo de eficácia de Fase IIb de suporte (CYD23) na Tailândia, e 2 estudos de eficácia de Fase III principais, de grande escala, CYD14 na Ásia (Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietname) e CYD15 na América Latina (Brasil, Colômbia, Honduras, México, Porto Rico).

No estudo da Fase IIb, um total de 4002 indivíduos com idades entre os 4 e os 11 anos foram aleatorizados para receber Dengvaxia ou um controlo, independentemente de infeção prévia por dengue. Destes indivíduos, 3285 estavam entre os 6 e os 11 anos de idade (2184 no grupo da vacina e 1101 no grupo controlo).

Nos dois estudos piloto de Fase III (CYD14 e CYD15), um total de aproximadamente 31000 indivíduos com idades entre os 2 e os 16 anos foram aleatorizados para receber Dengvaxia ou placebo, independentemente de infeção prévia por dengue. Destes indivíduos, 19107 receberam Dengvaxia (5193 indivíduos em CYD14 e 13914 em CYD15) e 9538 receberam placebo (2598 em CYD14 e 6940 em CYD15), tinham entre 6 e 16 anos de idade..

No início dos estudos clínicos CYD14 e CYD15, a seroprevalência da dengue para a população geral nos centros de ensaio variou de 52,8%-81,1% no CYD14 (Ásia-Pacífico) e 55,7%-92,7% no CYD15 (América Latina).

A eficácia foi avaliada durante a fase ativa de 25 meses, em que a vigilância foi desenhada para maximizar a deteção de todos os casos sintomáticos da dengue virologicamente confirmada (DVC), independentemente da gravidade. A deteção ativa de casos sintomáticos da dengue teve início no dia da primeira injeção e durou 13 meses após a terceira injeção.

Para o *endpoint* primário, comparou-se a incidência de casos sintomáticos de DVC que ocorrem durante o período de 12 meses, a partir de 28 dias após a terceira injeção entre o grupo vacina e o grupo controlo.

As análises exploratórias de eficácia da vacina de acordo com o estado serológico da dengue medido pelo teste de neutralização por redução de placa (PRNT50) no início (antes da primeira injeção), foram realizadas no subgrupo de imunogenicidade de 2000 indivíduos em CYD14 e CYD15 e 300 indivíduos em CYD23. Dos 2580 indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade deste subgrupo (aproximadamente 80%) que eram seropositivos para dengue na linha de base, 1729 indivíduos receberam a vacina (656 indivíduos em CYD14 e 1073 em CYD15) e 851 indivíduos receberam placebo (339 em CYD14 e 512 em CYD15) (ver também na subsecção Imunogenicidade).

Dados de eficácia clínica para indivíduos com idade entre os 6 e os 16 anos em áreas endémicas, qualquer estado serológico na linha de base

Os resultados de Eficácia da Vacina (EV), em termos de *endpoint* primário (casos de DVC sintomáticos ocorridos durante o período de 25 meses após a primeira dose) em indivíduos dos 6 aos

16 anos de idade (com qualquer estado serológico na linha de base), são apresentados na **Tabela 2** para os estudos CYD14, CYD15 e CYD23.

Tabela 2: EV contra casos sintomáticos da dengue (DVC) durante o período de 25 meses após a primeira dose devido a qualquer um dos 4 serotipos em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade (com qualquer estado serológico na linha de base)

	CYD14		CYD15		CYD23		Pooled CYD14+CYD15		Pooled * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle
Casos / pessoa-anos	166/1035 2	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
EV % (IC95%)	63,3 (54,9; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

N: número de indivíduos por estudo

Casos: número de indivíduos com pelo menos um episódio sintomático da dengue virologicamente confirmada, no período considerado.

Pessoa-anos: soma do tempo em risco (em anos) para os indivíduos durante o período do estudo.

IC: Intervalo de confiança.

* Os resultados agrupados de CYD14, 15 e 23 têm de ser interpretados com cuidado devido a diferenças no teste confirmatório da Dengue e na definição de doença febril aguda entre os estudos CYD14/15 e CYD23.

Em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade, a eficácia de Dengvaxia contra casos sintomáticos da dengue virologicamente confirmada (DVC) devido a qualquer um dos 4 serotipos, foi demonstrada em todos os três estudos – CYD14, CYD15 e CYD23 (ver **Tabela 2**).

Dados de eficácia clínica para indivíduos com idade entre os 6 e os 16 anos de idade em áreas endêmicas, seropositivos para dengue na linha de base

EV contra casos de DVC sintomática em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade

Os resultados da Eficácia da Vacina (EV) de acordo com a análise exploratória dos casos sintomáticos de DVC que ocorreram durante o período de 25 meses após a primeira dose em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade, seropositivos na linha de base, são apresentados na **Tabela 3** para o subgrupo de imunogenicidade dos estudos CYD14, CYD15 e CYD23.

Tabela 3: EV contra casos de DVC sintomáticos durante o período de 25 meses após a primeira dose devido a qualquer um dos 4 serotipos em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade (seropositivos para dengue na linha de base)

	CYD14		CYD15		CYD23		Pooled CYD14+CYD15		Pooled * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle
Casos / pessoa-anos	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
EV % (IC95%)	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

N: número

de indivíduos por estudo

Casos: número de indivíduos com pelo menos um episódio sintomático da dengue virologicamente confirmada, no período considerado.

Pessoa-anos: soma do tempo em risco (em anos) para os indivíduos durante o período do estudo.

IC: Intervalo de confiança.

NC: Não contabilizado (a inexistência de casos nos grupos vacina e controlo não permitem o cálculo da EV nem do IC)

* Os resultados agrupados de CYD14, 15 e 23 têm de ser interpretados com cuidado devido a diferenças no teste confirmatório da Dengue e na definição de doença febril aguda entre os estudos CYD14/15 e CYD23.

Os quatro serotipos contribuíram para a Eficácia da Vacina (EV) global. Os dados são limitados porque o estado imunológico na linha de base foi inicialmente recolhido num grupo limitado de indivíduos. A EV contra a DVC sintomática devido ao serotipo 1 [76,8 (46,1; 90,0)] e ao serotipo 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] tem tendência a ser inferior comparativamente ao serotipo 3 [89,6 (63,7; 97,0)] e serotipo 4 [96,5 (73,4; 99,5)] durante um período de 25 meses após a primeira dose, para indivíduos dos 6 aos 16 anos que são seropositivos na linha de base (subgrupo de imunogenicidade dos estudos CYD14, CYD15 e CYD23).

A eficácia tem tendência a ser ligeiramente inferior entre os 6-8 anos de idade comparativamente às crianças entre os 9-16 anos de idade.

EV contra casos DCV hospitalizados e graves em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade

Em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade seropositivos para dengue na linha de base (subgrupo de imunogenicidade), dois casos de DVC clinicamente graves no estudo CYD14 e um no estudo CYD15 foram notificados durante o período de 25 meses após a primeira injeção no grupo controlo *versus* nenhum no grupo vacina. Foram notificados oito casos de DVC com hospitalização em CYD14 no grupo de controlo *versus* um no grupo da vacina e dois casos com hospitalização em CYD15 no grupo controlo *versus* nenhum no grupo vacina. Esses dados são inconclusivos devido ao baixo número de casos no subgrupo de imunogenicidade.

A eficácia foi avaliada em áreas endémicas moderadas-elevadas. A magnitude da proteção pode não ser extrapolada para outras situações epidemiológicas.

Dados de eficácia clínica para indivíduos com idade entre os 17 e os 45 anos em áreas endémicas

Não foi realizado qualquer estudo de eficácia clínica em indivíduos entre os 17 e os 45 anos provenientes de áreas endémicas. A eficácia clínica da vacina baseia-se na correlação dos dados de imunogenicidade (ver abaixo, na secção Dados de imunogenicidade para indivíduos dos 18 aos 45 anos de idade em áreas endémicas).

Proteção a longo prazo

Dados limitados sugerem uma tendência para um decréscimo da eficácia ao longo do tempo. Durante os últimos 2 anos de seguimento (ano 5 e 6) após a dose inicial, a eficácia da vacina contra DVC (subgrupo de imunogenicidade, CYD14+CYD15 agrupados) foi de 14,6% (95% IC: -74,7; 58,3) em indivíduos dos 6 aos 16 anos com uma infeção prévia por dengue. A persistência da eficácia pode variar de acordo com as situações epidemiológicas.

Imunogenicidade

Não foi estabelecida nenhuma correlação de imunidade de proteção. Durante o desenvolvimento clínico, foram recolhidos dados de imunogenicidade num total de aproximadamente 7262 indivíduos entre os 9 meses e os 60 anos de idade que receberam pelo menos uma injeção da vacina.

Entre estes indivíduos, um total de 3498 indivíduos dos 6 aos 45 anos de idade provenientes de áreas endémicas e imunes ao dengue, receberam pelo menos uma injeção de Dengvaxia. A maioria dos indivíduos tinha entre 6 e 17 anos de idade (n=2836).

Durante o desenvolvimento clínico, mediram-se os títulos de anticorpos neutralizantes para cada serotipo com o teste de neutralização por redução de placa (PRNT50), apresentados como títulos médios geométricos (GMT).

Nas Tabelas seguintes, o estado serológico da dengue na linha de base (antes da primeira injeção) foi definido como:

- Seropositividade para dengue se o título PRNT50 for ≥ 10 [1/dil] (limite inferior de quantificação) contra pelo menos um serotipo.
- Seronegatividade para dengue se o título PRNT50 for $<$ que o limite inferior de quantificação contra qualquer dos 4 serotipos.

Dados de imunogenicidade para indivíduos dos 6 aos 8 anos de idade em áreas endêmicas

Os GMT na linha de base e 28 dias após a 3ª dose em indivíduos dos 6 aos 8 anos de idade no estudo CYD14 são apresentados na **Tabela 4**

Tabela 4: Imunogenicidade para indivíduos seropositivos para dengue, dos 6 aos 8 anos de idade no estudo CYD14 provenientes de áreas endêmicas

Estudo	N	Serotipo 1		Serotipo 2		Serotipo 3		Serotipo 4	
		GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)
CYD14	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86,0; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63,0)	175 (145; 211)

N: Número de indivíduos com título de anticorpos disponível para o *endpoint* relevante

Os indivíduos seropositivos para dengue são indivíduos com títulos iguais ou acima do limite inferior de quantificação contra pelo menos um serotipo da dengue na linha de base

IC: Intervalo de confiança

CYD14: Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietname.

Dados de imunogenicidade para indivíduos dos 9 aos 17 anos de idade em áreas endêmicas

Os GMT na linha de base e 28 dias após a 3ª dose em indivíduos dos 9 aos 16 anos de idade nos estudos CYD14 e CYD15 são apresentados na Tabela .

Tabela 5: Imunogenicidade para indivíduos seropositivos para dengue, dos 9 aos 16 anos de idade nos estudos CYD14 e CYD15 provenientes de áreas endêmicas

Estudo	N	Serotipo 1		Serotipo 2		Serotipo 3		Serotipo 4	
		GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)
CYD15	1048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)

N: Número de indivíduos com título de anticorpos disponível para o *endpoint* relevante

Os indivíduos seropositivos para dengue são indivíduos com títulos iguais ou acima do limite inferior de quantificação contra pelo menos um serotipo da dengue na linha de base

IC: Intervalo de confiança

CYD14: Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietname.

CYD15: Brasil, Colômbia, Honduras, México, Porto Rico.

Dados de imunogenicidade para indivíduos dos 18 aos 45 anos em áreas endêmicas

A imunogenicidade da formulação final da vacina contra a dengue CYD, em adultos com idade entre 18 e 45 anos em áreas endêmicas, foi avaliada em 3 estudos conduzidos na Ásia-Pacífico (CYD22 no Vietname, CYD28 em Singapura e CYD47 na Índia).

Os GMT na linha de base e 28 dias após a 3ª dose em indivíduos dos 18 aos 45 anos são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Imunogenicidade para indivíduos seropositivos para dengue dos 18 aos 45 anos provenientes de áreas endêmicas

Estudo	N	Serotipo 1		Serotipo 2		Serotipo 3		Serotipo 4	
		GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1626)	437 (240; 797)	937 (586; 1499)	192 (117; 313)	482 (357; 651)	86,5 (41,2; 182)	387 (253; 591)
CYD28	66	59,8 (36,8;97,4)	235 (135; 409)	67,1 (40,9; 110)	236 (144; 387)	48,4 (32,9;71,0)	239 (166; 342)	22,1 (14,7;33,4)	211 (155; 287)
CYD47	109	324 (236; 445)	688 (524; 901)	363 (269; 490)	644 (509; 814)	394 (299; 519)	961 (763;1211)	80,7 (613; 106)	413 (331; 516)

N: Número de indivíduos com título de anticorpos disponível para o *endpoint* relevante

Os indivíduos seropositivos para dengue são indivíduos com títulos iguais ou acima do limite inferior de quantificação, contra pelo menos um serotipo da dengue na linha de base

IC: Intervalo de confiança

CYD28: País de baixa endemicidade

CYD22: Vietname; CYD28: Singapura; CYD47: Índia;

A correlação da eficácia baseia-se nos dados acima disponíveis e nos resultados gerais. Os dados de imunogenicidade disponíveis de estudos em adultos com idade entre 18 e 45 anos provenientes de regiões endêmicas, mostram que os GMT após a injeção 3 contra cada serotipo, são geralmente mais elevados nos adultos do que nas crianças e adolescentes nos estudos CYD14 e CYD15. Deste modo, é esperada proteção em adultos em áreas endêmicas, embora atualmente a magnitude da eficácia relativa da vacina observada em crianças e adolescentes seja desconhecida.

Persistência de anticorpos a longo prazo

Os GMT persistiram após a 3ª dose, até 5 anos, em indivíduos com 6 ou mais anos de idade, nos estudos CYD14 e CYD15. No ano 5 após a terceira injeção, os GMT eram ainda superiores aos GMT pré-vacinação apesar da redução nos GMT contra todos os 4 serotipos comparativamente aos GMT após a terceira dose. Os níveis de GMT dependem da idade e do estado serológico da dengue na linha de base.

O efeito de uma dose de reforço foi avaliada em indivíduos entre os 9-50 anos a viver em áreas endêmicas após um esquema de 3 doses (estudos CYD63, CYD64, CYD65). Não foi observado qualquer ou apenas um aumento transitório ligeiro no título de anticorpo neutralizante após o reforço. O efeito de reforço foi variável ao longo dos serotipos e dos estudos. O motivo da ausência de efeito/efeito de reforço limitado com Dengvaxia continua por entender em termos de mecanismos e implicações clínicas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Dengvaxia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados de segurança pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano com base num estudo de toxicidade de dose repetida, incluindo a avaliação da tolerância local, e um programa de toxicologia do desenvolvimento reprodutivo. Um estudo de neurovirulência demonstrou que a vacina contra a dengue CYD não é neurotóxica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Aminoácidos essenciais incluindo fenilalanina

Aminoácidos não essenciais

Cloridrato de arginina

Sacarose

Trealose di-hidratada

Sorbitol (E420)

Trometamol

Ureia

Ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajuste do pH

Veículo:

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Dengvaxia não pode ser misturado com nenhuma outra vacina ou medicamento.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após reconstituição com o veículo fornecido, Dengvaxia deve ser utilizado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Manter dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de armazenamento após reconstituição de Dengvaxia, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Pó (1 dose) num frasco para injetáveis (vidro tipo I), com uma rolha (halobutilo) e uma tampa amovível (alumínio, polipropileno) + 0,5 ml de veículo em seringa pré-cheia (vidro tipo I), com um êmbolo (halobutilo) e uma tampa de extremidade (elastómero) com 2 agulhas separadas.

Embalagem de 1 ou 10.

- Pó (1 dose) num frasco para injetáveis (vidro tipo I), com uma rolha (halobutilo) e uma tampa amovível (alumínio, polipropileno) + 0,5 ml de veículo em seringa pré-cheia (vidro tipo I), com um êmbolo (halobutilo) e uma tampa de extremidade (elastómero).

Embalagem de 1 ou 10.

As tampas das seringas pré-cheias contêm um derivado natural de látex de borracha.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Deve ser evitado o contacto com desinfetantes dado que podem inativar os vírus da vacina.

Dengvaxia tem de ser reconstituído antes da administração.

Dengvaxia é reconstituído transferindo todo o veículo (solução de cloreto de sódio a 0,4%) fornecido na seringa pré-cheia com o rótulo azul, para o frasco para injetáveis com pó liofilizado com uma tampa amovível verde-amarelada.

1. Fixe uma agulha estéril à seringa pré-cheia para a transferência do veículo. A agulha tem de ser inserida firmemente na seringa, rodando-a um quarto.
2. Transfira todo o conteúdo da seringa pré-cheia para o frasco para injetáveis que contém o pó.
3. Agite suavemente até o pó estar completamente dissolvido.

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

Após dissolução completa, uma dose de 0,5 ml da suspensão reconstituída é retirada para a mesma seringa. Para a injeção, a seringa deve ser equipada com uma agulha estéril nova.

Após reconstituição com o veículo fornecido, Dengvaxia deve ser utilizado imediatamente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1338/001
EU/1/18/1338/002
EU/1/18/1338/003
EU/1/18/1338/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de dezembro de 2018

Data da última renovação: 11 de agosto de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dengvaxia, pó e veículo para suspensão injetável em recipiente multidose
Vacina quadrivalente contra a dengue (viva, atenuada)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém:

Vírus quimérico da dengue-febre amarela, serotipo 1 (viva, atenuada)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**
Vírus quimérico da dengue-febre amarela, serotipo 2 (viva, atenuada)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**
Vírus quimérico da dengue-febre amarela, serotipo 3 (viva, atenuada)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**
Vírus quimérico da dengue-febre amarela, serotipo 4 (viva, atenuada)* ... 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀/dose**

* Produzido em células Vero através de tecnologia de ADN recombinante. Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGM).

** DICC₅₀: Dose infecciosa em cultura celular 50%.

Excipiente(s) com efeito conhecido: Uma dose (0,5 ml) contém 8 microgramas de fenilalanina e 1,76 miligramas de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e veículo para suspensão injetável

Pó branco, homogêneo, liofilizado, com possível retração na base (possível aglomerado em forma de anel).

O veículo é uma solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dengvaxia está indicado para a prevenção da dengue causada pelos serotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue em indivíduos com idade entre os 6 e os 45 anos, com infeção prévia por vírus da dengue confirmada por um teste (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

A utilização de Dengvaxia deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crianças e adultos com idade entre os 6 e os 45 anos

O esquema de vacinação consiste em 3 injeções de uma dose reconstituída da vacina (0,5 ml) a serem administradas em intervalos de 6 meses.

Dose de reforço

Não foi estabelecido o valor acrescentado e o tempo apropriado para a(s) dose(s) de reforço. Os dados disponíveis atualmente estão incluídos na secção 5.1.

População pediátrica com menos de 6 anos

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

Dengvaxia não deve ser utilizada em crianças com menos de 6 anos de idade (ver secções 4.4 e 4.8).

Modo de administração

A imunização deve ser realizada por injeção subcutânea, de preferência na parte superior do braço, na região deltoide.

Não administrar por injeção intravascular.

Para instruções acerca da reconstituição de Dengvaxia antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou após administração anterior de Dengvaxia ou de uma vacina contendo os mesmos componentes.

Indivíduos com imunodeficiência mediada por células, congénita ou adquirida, incluindo terapêuticas imunossupressoras tais como quimioterapia ou doses elevadas de corticosteroides sistémicos (p.ex.: 20 mg ou 2 mg/kg de prednisona durante 2 semanas ou mais) até 4 semanas antes da vacinação.

Indivíduos com infeção sintomática pelo VIH ou infeção assintomática pelo VIH quando acompanhada por evidência de compromisso da função imunitária.

Mulheres grávidas (ver secção 4.6).

Mulheres a amamentar (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

Tratamento médico e supervisão adequados têm de estar prontamente disponíveis na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Doença intercorrente

A administração da Dengvaxia tem de ser adiada em indivíduos que sofram de doença febril ou doença aguda moderada a grave.

Síncope

A síncope pode acontecer seguida, ou até antes, de qualquer vacinação devido a uma resposta psicogénica à injeção com agulha. Devem estar implementados procedimentos para prevenir alguma lesão por queda e orientações em caso de reações de síncope.

Triagem pré-vacinação de infeção prévia por dengue

Indivíduos que não foram previamente infetados pelo vírus da dengue não devem ser vacinados uma vez que foi observado um risco aumentado de hospitalização por dengue e dengue clinicamente grave durante o seguimento a longo prazo de estudos clínicos essenciais em indivíduos vacinados que não foram previamente infetados (ver secção 4.8).

Na ausência de infeção prévia pelo vírus da dengue documentada, a infeção prévia tem de ser confirmada por teste serológico antes da vacinação. Para evitar a vacinação de falsos positivos, devem

ser utilizados apenas métodos de teste com desempenho adequado em termos de especificidade e reatividade cruzada com base na epidemiologia da doença local de acordo com as recomendações oficiais.

Em áreas não endêmicas ou de baixa transmissão, o uso da vacina deve ser restrito a indivíduos que têm maior probabilidade de uma futura exposição ao dengue.

Quanto mais baixa for a proporção de verdadeiros indivíduos seropositivos, maior o risco de falsos seropositivos com qualquer teste usado para determinar o estado serológico em relação ao dengue. Assim, a testagem pré-vacinação e a vacinação devem ser limitadas a indivíduos com maior probabilidade de infecção prévia pelo dengue (p.e. indivíduos que viveram ou estiveram recorrentemente em áreas endêmicas). O objetivo é minimizar o risco de um teste falso positivo.

Populações especiais

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante pelo menos 1 mês após cada dose (ver secção 4.6).

Viajantes

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

Proteção

Uma resposta imunitária protetora com Dengvaxia pode não ser induzida em todos os vacinados. Recomenda-se a continuação da adoção de medidas de proteção pessoal contra picadas de mosquito após a vacinação.

Dengvaxia contém fenilalanina e sódio.

Dengvaxia contém 8 microgramas de fenilalanina por dose de 0,5 ml. A fenilalanina pode ser prejudicial em pessoas com fenilcetonúria (FCU), um distúrbio genético raro no qual a fenilalanina se acumula porque o organismo não consegue removê-la adequadamente.

Dengvaxia contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,5 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações vacina-medicamento

Para os doentes que recebem tratamento com imunoglobulinas ou hemoderivados contendo imunoglobulinas, como sangue ou plasma, aconselha-se esperar, pelo menos 6 semanas e, preferencialmente 3 meses, após o fim do tratamento antes de administrar Dengvaxia, para evitar a neutralização dos vírus atenuados contidos na vacina.

Dengvaxia não deve ser administrado a indivíduos a receber terapêuticas imunossupressoras como quimioterapia ou doses elevadas de corticosteroides sistêmicos até 4 semanas antes da vacinação (ver secção 4.3).

Interações vacina-vacina

Dengvaxia foi avaliado num estudo clínico sobre a administração concomitante com Tdap (Toxóide do Tétano, Toxóide da Difteria Reduzida e Vacina Adsorvida contra a Tosse Convulsa Acelular) (629 indivíduos seropositivos para dengue na linha de base, dos 9 aos 60 anos). Foi alcançada a não inferioridade da resposta imune humoral a todos os antígenos Tdap induzidos pela dose de reforço Tdap administrada concomitantemente com a primeira dose de Dengvaxia em comparação com a administração sequencial, quando avaliado 28 dias após a dose de reforço de Tdap em indivíduos seropositivos para dengue. Em indivíduos seropositivos para dengue, a primeira dose de Dengvaxia

induziu uma resposta imune semelhante (em termos de títulos médios geométricos [GMTs] e taxas de seropositividade) contra todos os 4 serotipos de dengue em ambos os grupos de administração concomitante e sequencial.

Dengvaxia foi avaliado em dois estudos clínicos com vacinas bivalentes e quadrivalentes para o HPV (Vacina Recombinante contra o Vírus do Papiloma Humano) (305 indivíduos seropositivos para dengue na linha de base, dos 9 aos 14 anos e 197 indivíduos seropositivos para dengue na linha de base, dos 9 aos 13 anos). A não inferioridade da resposta imune humoral às vacinas bivalentes e quadrivalentes contra o HPV / Dengvaxia aos 28 dias após a última injeção não pôde ser avaliada porque o número de indivíduos avaliados foi limitado. As análises de imunogenicidade no grupo de administração concomitante e no grupo de administração sequencial foram apenas descritivas.

A vacina bivalente contra o HPV mostrou GMTs semelhantes em ambos os grupos de administração concomitante e sequencial e o rácio GMT entre os grupos (administração concomitante/sequencial) foi próximo de 1 para HPV-16 e HPV-18. O rácio de GMT entre os grupos (administração concomitante/sequencial) foi próximo de 1 para todos os 4 serotipos de dengue.

Para a vacina contra o HPV quadrivalente, o rácio de GMTs entre os grupos (administração concomitante/sequencial) foi próximo de 1 para o HPV-6 e cerca de 0,80 para o HPV-11, HPV-16 e HPV-18. O rácio de GMTs entre os grupos (administração concomitante/sequencial) foi próximo de 1 para os serotipos 1 e 4, e próximo de 0,80 para os serotipos 2 e 3.

A relevância clínica destas observações não é conhecida.

Não houve evidência de aumento da taxa de reatogenicidade ou mudança no perfil de segurança das vacinas quando as vacinas Tdap ou HPV foram administradas concomitantemente com a Dengvaxia em nenhum desses estudos.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Tal como acontece com outras vacinas vivas atenuadas, as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante, pelo menos, um mês após cada dose.

Gravidez

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A quantidade de dados sobre a utilização de Dengvaxia em mulheres grávidas é limitada. Estes dados não são suficientes para concluir pela ausência de potenciais efeitos de Dengvaxia na gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto e desenvolvimento pós-natal.

Dengvaxia é uma vacina viva atenuada, portanto, Dengvaxia está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Os estudos em animais não revelaram efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita ao aleitamento.

A experiência quanto à excreção do vírus da dengue no leite humano é muito limitada.

Além disso, tendo em consideração que Dengvaxia é uma vacina viva atenuada e que existe uma experiência muito limitada proveniente de dados após comercialização com Dengvaxia em mulheres a amamentar, a vacina está contraindicada durante o aleitamento (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos sobre a fertilidade.

Os estudos em animais não revelaram efeitos nocivos no que respeita à fertilidade feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Dengvaxia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações mais frequentemente notificadas foram cefaleia (51%), dor no local de injeção (49%), mal-estar (41%), mialgia (41%), astenia (32%) e febre (14%).

As reações adversas ocorreram no prazo de 3 dias após a vacinação, exceto a febre que ocorreu até 14 dias após a injeção. As reações adversas foram de curta duração (0 a 3 dias).

Verificou-se uma tendência de as reações adversas sistémicas serem menos frequentes após a segunda e terceira injeções de Dengvaxia, quando comparadas com a primeira injeção.

Resumo das reações adversas em forma tabelar

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

Muito frequentes: $\geq 1/10$

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

Pouco frequentes: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Muito raras: $< 1/10\ 000$

O perfil de segurança apresentado na **Tabela 1** baseia-se numa análise conjunta de estudos clínicos selecionados e de utilização comercial.

Tabela 1: Reações adversas de estudos clínicos e de vigilância pós-comercialização

Classe de Sistema de Órgãos Reações Adversas Experienciadas	Crianças e Adolescentes 6-17 anos	Adultos 18-45 anos
	Frequência	Frequência
<u>Infeções e infestações</u>		
<u>Infeção das vias respiratórias superiores</u>	<u>Pouco Frequentes</u>	
<u>Nasofaringite</u>	Raros	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>		
<u>Linfadenopatia</u>	<u>Nenhuma⁺</u>	<u>Pouco Frequentes</u>
<u>Doenças do Sistema imunitário</u>		
<u>Alergias incluindo reações anafiláticas*</u>	<u>Muito raros</u>	
<u>Doenças do Sistema nervoso</u>		

<u>Cefaleia</u>	Muito frequentes	
<u>Tonturas</u>	Raros	Pouco Frequentes
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>		
<u>Tosse</u>	Raros	Pouco Frequentes
<u>Dor orofaríngea</u>	Raros	Pouco Frequentes
<u>Rinorreia</u>	Raros	Nenhuma ⁺
<u>Doenças gastrointestinais</u>		
<u>Vômitos</u>	Pouco Frequentes	
<u>Náuseas</u>	Raros	Pouco Frequentes
<u>Boca seca</u>	Nenhuma ⁺	Pouco Frequentes
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>		
<u>Erupção cutânea</u>	Raros	Pouco Frequentes
<u>Urticária</u>	Raros	Nenhuma ⁺
<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>		
<u>Mialgia</u>	Muito Frequentes	
<u>Dor cervical</u>	Raros	Pouco Frequentes
<u>Artralgia</u>	Nenhuma ⁺	Pouco Frequentes
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>		
<u>Mal-estar</u>	Muito Frequentes	
<u>Astenia</u>	Muito Frequentes	
<u>Febre</u>	Muito Frequentes	Frequentes
<u>Arrepios</u>	Raros	Pouco Frequentes
<u>Fadiga</u>	Nenhuma ⁺	Pouco Frequentes
<u>Dor no local de injeção</u>	Muito Frequentes	
<u>Eritema no local de injeção</u>	Muito Frequentes	Frequentes
<u>Tumefação do local de injeção</u>	Frequentes	
<u>Prurido no local de injeção</u>	Pouco Frequentes	Frequentes
<u>Induração no local de injeção</u>	Pouco Frequentes	
<u>Hemorragia no local de injeção</u>	Pouco Frequentes	Raros
<u>Hematoma no local de injeção</u>	Pouco Frequentes	Frequentes
<u>Calor no local de injeção</u>	Nenhuma ⁺	Pouco Frequentes

* Reações adversas de notificações espontâneas.

+ Não observada nesta população

Doentes hospitalizados e/ou febre da dengue clinicamente grave em dados de seguimento de segurança a longo prazo

Numa análise exploratória de seguimento de longo prazo desde a primeira injeção, em três estudos de eficácia, foi observado um risco acrescido de hospitalização devido a dengue, incluindo dengue clinicamente grave (predominantemente Febre Hemorrágica da Dengue grau 1 ou 2 [OMS 1997]) em indivíduos vacinados sem infeção prévia por dengue.

Dados obtidos de estudos clínicos piloto demonstraram que num período de 6 anos, em indivíduos sem infeção prévia por dengue, o risco da dengue grave é aumentado em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade vacinados com Dengvaxia por comparação com indivíduos não vacinados da mesma faixa etária. Estimativas da análise a longo prazo sugerem que o início de risco acrescido foi sobretudo durante o 3.º ano após a primeira injeção.

O risco acrescido não foi observado em indivíduos que foram previamente infetados pelo vírus da dengue (ver secção 5.1).

População pediátrica

Dados pediátricos em indivíduos dos 6 aos 17 anos de idade

Na população pediátrica, foram observadas febre e eritema no local da injeção com uma frequência maior (muito frequente) do que nos adultos (frequente).

A urticária (rara) só foi notificada em indivíduos dos 6 aos 17 anos de idade.

Dados pediátricos em indivíduos com menos de 6 anos, ou seja, fora da idade de indicação

A reatogenicidade no subgrupo dos indivíduos com menos de 6 anos de idade inclui 2192 indivíduos como indicado a seguir: 1287 indivíduos com menos de 2 anos de idade e 905 indivíduos entre os 2 e os 5 anos de idade.

Em indivíduos entre os 2 e os 5 anos de idade, quando comparados com indivíduos com mais de 6 anos de idade, a tumefação no local da injeção foi notificada com mais frequência (frequência: muito frequente), sendo notificados reações adversas adicionais (frequência: pouco frequente): erupção maculopapular e diminuição do apetite.

Em indivíduos entre os 2 e os 5 anos de idade, sem infecção prévia por dengue, os dados de seguimento de segurança a longo prazo mostraram um risco acrescido da dengue a exigir hospitalização, incluindo dengue clinicamente grave, em indivíduos vacinados quando comparados com indivíduos não vacinados (ver secção 4.4).

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram comunicados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BX04

Mecanismo de ação

Dengvaxia contém vírus vivos atenuados. Após a administração, os vírus replicam-se localmente e induzem anticorpos neutralizantes e respostas imunitárias de mediação celular contra os quatro serotipos do vírus da dengue.

Eficácia clínica

A eficácia clínica de Dengvaxia foi avaliada em 3 estudos: um estudo de eficácia de Fase IIb de suporte (CYD23) na Tailândia, e 2 estudos de eficácia de Fase III principais, de grande escala, CYD14 na Ásia (Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietname) e CYD15 na América Latina (Brasil, Colômbia, Honduras, México, Porto Rico).

No estudo da Fase IIb, um total de 4002 indivíduos com idades entre os 4 e os 11 anos foram aleatorizados para receber Dengvaxia ou um controlo, independentemente de infeção prévia por dengue. Destes indivíduos, 3285 estavam entre os 6 e os 11 anos de idade (2184 no grupo da vacina e 1101 no grupo controlo).

Nos dois estudos piloto de Fase III (CYD14 e CYD15), um total de aproximadamente 31000 indivíduos com idades entre os 2 e os 16 anos foram aleatorizados para receber Dengvaxia ou placebo, independentemente de infeção prévia por dengue. Destes indivíduos, 19107 receberam Dengvaxia (5193 indivíduos em CYD14 e 13914 em CYD15) e 9538 receberam placebo (2598 em CYD14 e 6940 em CYD15), Tinham entre 6 e 16 anos de idade.

No início dos estudos clínicos CYD14 e CYD15, a seroprevalência da dengue para a população geral nos centros de ensaio variou de 52,8%-81,1% no CYD14 (Ásia-Pacífico) e 55,7%-92,7% no CYD15 (América Latina).

A eficácia foi avaliada durante a fase ativa de 25 meses, em que a vigilância foi desenhada para maximizar a deteção de todos os casos sintomáticos da dengue virologicamente confirmada (DVC), independentemente da gravidade. A deteção ativa de casos sintomáticos da dengue teve início no dia da primeira injeção e durou 13 meses após a terceira injeção.

Para o *endpoint* primário, comparou-se a incidência de casos sintomáticos de DVC que ocorrem durante o período de 12 meses, a partir de 28 dias após a terceira injeção entre o grupo vacina e o grupo controlo.

As análises exploratórias de eficácia da vacina de acordo com o estado serológico da dengue medido pelo teste de neutralização por redução de placa (PRNT50) no início (antes da primeira injeção), foram realizadas no subgrupo de imunogenicidade de 2000 indivíduos em CYD14 e CYD15 e 300 indivíduos em CYD23. Dos 2580 indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade deste subgrupo (aproximadamente 80%) que eram seropositivos para dengue na linha de base, 1729 indivíduos receberam a vacina (656 indivíduos em CYD14 e 1073 em CYD15) e 851 indivíduos receberam placebo (339 em CYD14 e 512 em CYD15) (ver também na subsecção Imunogenicidade).

Dados de eficácia clínica para indivíduos com idade entre os 6 e os 16 anos em áreas endémicas, qualquer estado serológico na linha de base

Os resultados de Eficácia da Vacina (EV), em termos de *endpoint* primário (casos de DVC sintomáticos ocorridos durante o período de 25 meses após a primeira dose) em indivíduos dos 6 aos

16 anos de idade (com qualquer estado serológico na linha de base), são apresentados na **Tabela 2** para os estudos CYD14, CYD15 e CYD23.

Tabela 2: EV contra casos sintomáticos da dengue (DVC) durante o período de 25 meses após a primeira dose devido a qualquer um dos 4 serotipos em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade (com qualquer estado serológico na linha de base)

	CYD14		CYD15		CYD23		Pooled CYD14+CYD15		Pooled * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle
Casos / pessoa-anos	166/1035 2	220/5039	227/26883	385/13204	62/4336	46/2184	393/37235	605/18243	455/41571	651/20427
EV % (IC95%)	63,3 (54,9; 70,2)		64,7 (58,7; 69,8)		32,1 (-1,7; 54,4)		64,2 (59,6; 68,4)		62,0 (57,3; 66,2)	

N: número de indivíduos por estudo

Casos: número de indivíduos com pelo menos um episódio sintomático da dengue virologicamente confirmada, no período considerado.

Pessoa-anos: soma do tempo em risco (em anos) para os indivíduos durante o período do estudo.

IC: Intervalo de confiança.

* Os resultados agrupados de CYD14, 15 e 23 têm de ser interpretados com cuidado devido a diferenças no teste confirmatório da Dengue e na definição de doença febril aguda entre os estudos CYD14/15 e CYD23.

Em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade, a eficácia de Dengvaxia contra casos sintomáticos da dengue virologicamente confirmada (DVC) devido a qualquer um dos 4 serotipos, foi demonstrada em todos os três estudos – CYD14, CYD15 e CYD23 (ver **Tabela 1**).

Dados de eficácia clínica para indivíduos com idade entre os 6 e os 16 anos de idade em áreas endêmicas, seropositivos para dengue na linha de base

EV contra casos de DVC sintomática em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade

Os resultados da Eficácia da Vacina (EV) de acordo com a análise exploratória dos casos sintomáticos de DVC que ocorreram durante o período de 25 meses após a primeira dose em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade, seropositivos na linha de base, são apresentados na **Tabela 3** para o subgrupo de imunogenecidade dos estudos CYD14, CYD15 e CYD23.

Tabela 3: EV contra casos de DVC sintomáticos durante o período 25 meses após a primeira dose devido a qualquer um dos 4 serotipos em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade (seropositivos para dengue na linha de base)

	CYD14		CYD15		CYD23		Pooled CYD14+CYD15		Pooled * CYD14+CYD15+ CYD23	
	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle	Grupo vacina	Grupo controle
Casos / pessoa-anos	12/1320	25/671	8/2116	23/994	2/248	5/114	20/3436	48/1665	22/3684	53/1779
EV % (IC95%)	75,6 (49,6; 88,8)		83,7 (62,2; 93,7)		81,6 (-12,6; 98,2)		79,7 (65,7; 87,9)		79,9 (66,9; 87,7)	

N: número de indivíduos por estudo

Casos: número de indivíduos com pelo menos um episódio sintomático da dengue virologicamente confirmada, no período considerado.

Pessoa-anos: soma do tempo em risco (em anos) para os indivíduos durante o período do estudo.

IC: Intervalo de confiança.

NC: Não contabilizado (a inexistência de casos nos grupos vacina e controlo não permitem o cálculo da EV nem do IC)

* Os resultados agrupados de CYD14, 15 e 23 têm de ser interpretados com cuidado devido a diferenças no teste confirmatório da Dengue e na definição de doença febril aguda entre os estudos CYD14/15 e CYD23.

Os quatro serotipos contribuíram para a Eficácia da Vacina (EV) global. Os dados são limitados porque o estado imunológico na linha de base foi inicialmente recolhido num grupo limitado de indivíduos. A EV contra a DVC sintomática devido ao serotipo 1 [76,8 (46,1; 90,0)] e ao serotipo 2 [55,5 (-15,5; 82,8)] tem tendência a ser inferior comparativamente ao serotipo 3 [89,6 (63,7; 97,0)] e serotipo 4 [96,5 (73,4; 99,5)] durante um período de 25 meses após a primeira dose, para indivíduos dos 6 aos 16 anos que são seropositivos na linha de base (subgrupo de imunogenicidade dos estudos CYD14, CYD15 e CYD23).

A eficácia tem tendência em ser ligeiramente inferior entre os 6-8 anos de idade comparativamente às crianças entre os 9-16 anos de idade.

EV contra casos DCV hospitalizados e graves em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade

Em indivíduos dos 6 aos 16 anos de idade seropositivos para dengue na linha de base (subgrupo de imunogenicidade), dois casos de DVC clinicamente grave no estudo CYD14 e um no estudo CYD15 foram notificados durante o período de 25 meses após a primeira injeção no grupo controlo *versus* nenhum no grupo vacina. Foram notificados oito casos de DVC com hospitalização em CYD14 no grupo de controlo *versus* um no grupo da vacina e dois casos com hospitalização em CYD15 no grupo controlo *versus* nenhum no grupo vacina. Estes dados são inconclusivos devido ao baixo número de casos no subgrupo de imunogenicidade.

A eficácia foi avaliada em áreas endémicas moderadas-elevadas. A magnitude da proteção pode não ser extrapolada para outras situações epidemiológicas.

Dados de eficácia clínica para indivíduos com idade entre os 17 e os 45 anos em áreas endémicas

Não foi realizado qualquer estudo de eficácia clínica em indivíduos entre os 17 e os 45 anos provenientes de áreas endémicas. A eficácia clínica da vacina baseia-se na correlação dos dados de imunogenicidade (ver abaixo, na secção Dados de imunogenicidade para indivíduos dos 18 aos 45 anos de idade em áreas endémicas).

Proteção a longo prazo

Dados limitados sugerem uma tendência para um decréscimo da eficácia ao longo do tempo. Durante os últimos 2 anos de seguimento (ano 5 e 6) após a dose inicial, a eficácia da vacina contra DVC (subgrupo de imunogenicidade, *pooled* CYD14+CYD15) foi de 14,6% (95% IC: -74,7; 58,3) em indivíduos dos 6 aos 16 anos com uma infeção prévia por dengue. A persistência da eficácia pode variar de acordo com as situações epidemiológicas.

Imunogenicidade

Não foi estabelecida nenhuma correlação de imunidade de proteção. Durante o desenvolvimento clínico, foram recolhidos dados de imunogenicidade num total de aproximadamente 7262 indivíduos entre os 9 meses e os 60 anos de idade que receberam pelo menos uma injeção da vacina.

Entre estes indivíduos, um total de 3498 indivíduos dos 6 aos 45 anos de idade provenientes de áreas endémicas e imunes ao dengue, receberam pelo menos uma injeção de Dengvaxia. A maioria dos indivíduos tinha entre 6 e 17 anos de idade (n=2836).

Durante o desenvolvimento clínico, mediram-se os títulos de anticorpos neutralizantes para cada serotipo com o teste de neutralização por redução de placa (PRNT50), apresentados como títulos médios geométricos (GMT).

Nas Tabelas seguintes, o estado serológico da dengue na linha de base (antes da primeira injeção) foi definido como:

- Seropositividade para dengue se o título PRNT50 for ≥ 10 [1/dil] (limite inferior de quantificação) contra pelo menos um serotipo.
- Seronegatividade para dengue se o título PRNT50 for $<$ que o limite inferior de quantificação contra qualquer dos 4 serotipos.

Dados de imunogenicidade para indivíduos dos 6 aos 8 anos de idade em áreas endêmicas

Os GMT na linha de base e 28 dias após a 3ª dose em indivíduos dos 6 aos 8 anos de idade no estudo CYD14 são apresentados na **Tabela 4**

Tabela 4: Imunogenicidade para indivíduos seropositivos para dengue, dos 6 aos 8 anos de idade no estudo CYD14 provenientes de áreas endêmicas

Estudo	N	Serotipo 1		Serotipo 2		Serotipo 3		Serotipo 4	
		GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)
CYD14	168	80,8 (57,3; 114)	203 (154; 268)	118 (86,0; 161)	369 (298; 457)	105 (75,5; 145)	316 (244; 411)	48,4 (37,2; 63,0)	175 (145; 211)

N: Número de indivíduos com título de anticorpos disponível para o *endpoint* relevante

Os indivíduos seropositivos para dengue são indivíduos com títulos iguais ou acima do limite inferior de quantificação contra pelo menos um serotipo da dengue na linha de base

IC: Intervalo de confiança

CYD14: Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietname.

Dados de imunogenicidade para indivíduos dos 9 aos 17 anos de idade em áreas endêmicas

Os GMT na linha de base e 28 dias após a 3ª dose em indivíduos dos 9 aos 16 anos de idade nos estudos CYD14 e CYD15 são apresentados na Tabela .

Tabela 5: Imunogenicidade para indivíduos seropositivos para dengue, dos 9 aos 16 anos de idade nos estudos CYD14 e CYD15 provenientes de áreas endêmicas

Estudo	N	Serotipo 1		Serotipo 2		Serotipo 3		Serotipo 4	
		GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)
CYD14	485	167 (138; 202)	437 (373; 511)	319 (274; 373)	793 (704; 892)	160 (135; 190)	443 (387; 507)	83,8 (72,0; 97,6)	272 (245; 302)
CYD15	1048	278 (247; 313)	703 (634; 781)	306 (277; 338)	860 (796; 930)	261 (235; 289)	762 (699; 830)	73,3 (66,6; 80,7)	306 (286; 328)

N: Número de indivíduos com título de anticorpos disponível para o *endpoint* relevante

Os indivíduos seropositivos para dengue são indivíduos com títulos iguais ou acima do limite inferior de quantificação contra pelo menos um serotipo da dengue na linha de base

IC: Intervalo de confiança

CYD14: Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietname.

CYD15: Brasil, Colômbia, Honduras, México, Porto Rico.

Dados de imunogenicidade para indivíduos dos 18 aos 45 anos em áreas endêmicas

A imunogenicidade da formulação final da vacina contra a dengue CYD, em adultos com idade entre 18 e 45 anos em áreas endêmicas, foi avaliada em 3 estudos conduzidos na Ásia-Pacífico (CYD22 no Vietname, CYD28 em Singapura e CYD47 na Índia).

Os GMT na linha de base e 28 dias após a 3ª dose em indivíduos dos 18 aos 45 anos são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Imunogenicidade para indivíduos seropositivos para dengue dos 18 aos 45 anos provenientes de áreas endêmicas

Estudo	N	Serotipo 1		Serotipo 2		Serotipo 3		Serotipo 4	
		GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)	GMT pré-injeção 1 (IC 95%)	GMT pós-injeção 3 (IC 95%)
CYD22	19	408 (205; 810)	785 (379; 1626)	437 (240; 797)	937 (586; 1499)	192 (117; 313)	482 (357; 651)	86,5 (41,2; 182)	387 (253; 591)
CYD28	66	59,8 (36,8;97,4)	235 (135; 409)	67,1 (40,9; 110)	236 (144; 387)	48,4 (32,9;71,0)	239 (166; 342)	22,1 (14,7;33,4)	211 (155; 287)
CYD47	109	324 (236; 445)	688 (524; 901)	363 (269; 490)	644 (509; 814)	394 (299; 519)	961 (763;1211)	80,7 (613; 106)	413 (331; 516)

N: Número de indivíduos com título de anticorpos disponível para o *endpoint* relevante

Os indivíduos seropositivos para dengue são indivíduos com títulos iguais ou acima do limite inferior de quantificação, contra pelo menos um serotipo da dengue na linha de base

IC: Intervalo de confiança

CYD28: País de baixa endemicidade

CYD22: Vietname; CYD28: Singapura; CYD47: Índia;

A correlação da eficácia baseia-se nos dados acima disponíveis e nos resultados gerais. Os dados de imunogenicidade disponíveis de estudos em adultos com idade entre 18 e 45 anos provenientes de regiões endêmicas, mostram que os GMT após a injeção 3 contra cada serotipo, são geralmente mais elevados nos adultos do que nas crianças e adolescentes nos estudos CYD14 e CYD15. Deste modo, é esperada proteção em adultos em áreas endêmicas, embora actualmente a magnitude da eficácia relativa da vacina observada em crianças e adolescentes seja desconhecida.

Persistência de anticorpos a longo prazo

Os GMT persistiram após a 3ª dose, até 5 anos, em indivíduos com 6 ou mais anos de idade nos estudos CYD14 e CYD15. No ano 5 após a terceira injeção, os GMT eram ainda superiores aos GMT pré-vacinação apesar da redução nos GMT contra todos os 4 serotipos comparativamente aos GMT após a terceira injeção. Os níveis de GMT dependem da idade e do estado serológico da dengue na linha de base.

O efeito de uma dose de reforço foi avaliada em indivíduos entre os 9-50 anos a viver em áreas endêmicas após um esquema de 3 doses (estudos CYD63, CYD64, CYD65). Não foi observado qualquer ou apenas um aumento transitório ligeiro no título de anticorpo neutralizante após o reforço. O efeito de reforço foi variável ao longo dos serotipos e dos estudos. O motivo da ausência de efeito/efeito de reforço limitado com Dengvaxia continua por entender em termos de mecanismos e implicações clínicas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com Dengvaxia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados de segurança pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano com base num estudo de toxicidade de dose repetida, incluindo a avaliação da tolerância local, e um programa de toxicologia do desenvolvimento reprodutivo. Um estudo de neurovirulência demonstrou que a vacina contra a dengue CYD não é neurotóxica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Aminoácidos essenciais incluindo fenilalanina

Aminoácidos não essenciais

Cloridrato de arginina

Sacarose

Trealose di-hidratada

Sorbitol (E420)

Trometamol

Ureia

Ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajuste de pH

Veículo:

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Dengvaxia não pode ser misturado com nenhuma outra vacina ou medicamento.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após reconstituição com o veículo fornecido, Dengvaxia deve ser utilizado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Manter dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de armazenamento após reconstituição de Dengvaxia, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Pó (5 doses) num frasco para injetáveis (vidro tipo I), com uma rolha (halobutilo) e uma tampa amovível (alumínio, polipropileno) + 2,5 ml de veículo em frasco para injetáveis (vidro tipo I), com uma rolha (halobutilo) e uma tampa amovível (alumínio, polipropileno).

Embalagem de 5.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Deve ser evitado o contacto com desinfetantes dado que podem inativar os vírus da vacina.

Dengvaxia tem de ser reconstituído antes da administração.

Dengvaxia é reconstituído transferindo todo o veículo (solução de cloreto de sódio a 0,9%) fornecido no frasco para injetável de 5 doses com tampa amovível cinzenta escura, para o frasco para injetáveis com 5 doses de pó liofilizado com uma tampa amovível castanha, usando seringa estéril e agulha.

1. Use uma seringa estéril e agulha para a transferência do veículo.
2. Transfira todo o conteúdo do frasco do veículo (com tampa amovível cinzenta escura) para o frasco contendo o pó (tampa amovível castanha).
3. Agite suavemente até o pó estar completamente dissolvido.

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

Após dissolução completa, uma dose de 0,5 ml da suspensão reconstituída é retirada para a mesma seringa. Uma nova seringa estéril e agulha devem ser usadas para a retirada de cada uma das 5 doses. O tamanho recomendado da agulha a ser usada é 23G ou 25G.

Antes de cada injeção, a suspensão reconstituída deve ser suavemente agitada.
Após reconstituição com o veículo fornecido, Dengvaxia deve ser utilizado em 6 horas.

Os frascos parcialmente utilizados devem ser mantidos entre 2°C e 8°C (no frigorífico) e protegidos da luz.

Quaisquer doses de vacina restantes devem ser descartadas no final da sessão de imunização ou dentro de 6 horas após a reconstituição, o que ocorrer primeiro.

Um frasco multidose parcialmente usado tem de ser descartado imediatamente se:

- A retirada da dose estéril não foi totalmente observada.
- Uma nova seringa estéril e agulha não foram usadas para a reconstituição ou retirada de cada uma das doses anteriores.
- Existe alguma suspeita de que o frasco parcialmente utilizado tenha sido contaminado.
- Há evidência visível de contaminação, como por exemplo uma mudança na aparência.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de dezembro de 2018

Data da última renovação: 11 de agosto de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da

Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Dengvaxia em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve acordar o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado Membro em que Dengvaxia é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que utilizem Dengvaxia tenham acesso / recebam o seguinte pacote educacional:

- Material educacional para o médico

O material educacional do médico deve conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para profissionais de saúde

O Guia para profissionais de saúde deve conter os seguintes elementos-chave:

- Que existe um risco aumentado de dengue grave e/ou hospitalização após a vacinação em indivíduos não infetados anteriormente pelo vírus da dengue;
- Que os profissionais de saúde têm que documentar antes da vacinação, a existência de infeção anterior da dengue, que deve ser avaliada por história de dengue confirmada laboratorialmente ou através de teste serológico;
- Os profissionais de saúde devem estar cientes de que o teste que usam deve ter um desempenho adequado em termos de especificidade e reatividade cruzada com base na epidemiologia local da doença;
- Que os profissionais de saúde devem estar cientes dos sinais de alerta precoce da dengue.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Pó (1 dose) num frasco para injetáveis + 0,5 ml de veículo em seringa pré-cheia com 2 agulhas separadas.

Pó (1 dose) num frasco para injetáveis + 0,5 ml de veículo em seringa pré-cheia.

Embalagem de 1 ou 10.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dengvaxia, pó e veículo para suspensão injetável em seringa pré-cheia

Vacina quadrivalente contra a dengue (viva, atenuada)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀ de cada serotipo do vírus quimérico da dengue-febre amarela (1, 2, 3 e 4) (viva, atenuada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Pó: aminoácidos essenciais incluindo fenilalanina, aminoácidos não essenciais, cloridrato de arginina, sacarose, di-hidrato de trealose, sorbitol, trometamol, ureia, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

Veículo: cloreto de sódio (0,4%), água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó (1 dose) num frasco para injetáveis + 0,5 ml de veículo em seringa pré-cheia com 2 agulhas separadas

Pó (1 dose) num frasco para injetáveis + 0,5 ml de veículo em seringa pré-cheia.

Embalagem de 1 ou 10

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização subcutânea após reconstituição

Consultar o folheto informativo antes de utilizar e para as instruções de reconstituição.

Reconstituir Dengvaxia com o veículo fornecido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar. Proteger da luz.

Após reconstituição, utilizar imediatamente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie,
82 Avenue Raspail,
94250 Gentilly,
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1338/001
EU/1/18/1338/002
EU/1/18/1338/003
EU/1/18/1338/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**
Dengvaxia - Pó (1 dose) em frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Dengvaxia, pó para uso injetável
Vacina quadrivalente contra a dengue (viva, atenuada)
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose
1D

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**
Dengvaxia - Veículo em seringa pré-cheia (0,5 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Veículo para reconstituição de Dengvaxia
NaCl (0,4%)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 Dose - 0,5 ml
1D

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Dengvaxia - Pó (5 doses) em frasco para injetáveis + 2,5 ml de veículo em frasco para injetáveis.
Embalagem de 5

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dengvaxia, pó e veículo para suspensão injetável em recipientes multidose
Vacina quadrivalente contra a dengue (viva, atenuada)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após a reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀ de cada serotipo do vírus quimérico da dengue-febre amarela (1, 2, 3 e 4) (viva, atenuada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Pó: aminoácidos essenciais incluindo fenilalanina, aminoácidos não essenciais, cloridrato de arginina, sacarose, di-hidrato de trealose, sorbitol, trometamol, ureia, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

Veículo: cloreto de sódio (0,9%), água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó (5 doses) em frasco para injetáveis + 2,5 ml de veículo em frasco para injetáveis
Embalagem de 5.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização subcutânea após reconstituição
Consultar o folheto informativo antes de utilizar e para as instruções de reconstituição.
Reconstituir Dengvaxia com o veículo fornecido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar. Proteger da luz.

Após a reconstituição, utilizar nas 6 horas seguintes se conservado entre 2°C e 8°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie,
82 Avenue Raspail,
94250 Gentilly,
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1338/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Dengvaxia - Pó (5 doses) em frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Dengvaxia, pó para solução injetável
Vacina quadrivalente contra a dengue (viva, atenuada)
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 doses
5D

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Dengvaxia - Veículo em frasco para injetáveis (2,5 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Veículo para reconstituição de Dengvaxia
NaCl (0,9%)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 Doses - 2,5 ml
5D

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Dengvaxia, pó e veículo para suspensão injetável em seringa pré-cheia

Vacina quadrivalente contra a dengue (viva, atenuada)

Leia com atenção todo este folheto antes de você ou o seu filho serem vacinados pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Esta vacina foi receitada apenas para si ou para o seu filho. Não deve dá-la a outros.
- Se você ou o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui quaisquer efeitos indesejáveis possíveis não listados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Dengvaxia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de você, ou o seu filho utilizar Dengvaxia
3. Como utilizar Dengvaxia
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dengvaxia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dengvaxia e para que é utilizado

Dengvaxia é uma vacina. É utilizada para ajudar a protegê-lo, ou ao seu filho contra a “doença da dengue” causada pelos serotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue. A vacina contém tipos destas 4 variedades do vírus que foram enfraquecidas de modo a não poderem causar a doença.

Dengvaxia é administrado a adultos, jovens e crianças (dos 6 aos 45 anos de idade) previamente infetados por vírus da dengue confirmada por um teste (ver também secções 2 e 3).

Dengvaxia deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

Como atua a vacina

Dengvaxia estimula as defesas naturais do organismo (sistema imunitário) a produzir anticorpos que irão ajudar a proteger contra os vírus que causam a doença da dengue se o organismo for exposto a estes no futuro.

O que é a dengue e a doença da dengue?

A dengue é uma infeção viral que se propaga através da picada de mosquito *Aedes* infetado. O vírus de uma pessoa infetada pode disseminar-se para outras pessoas através de picadas de mosquito, durante cerca de 4 a 5 dias (no máximo 12 dias), após surgirem os primeiros sintomas. A dengue não é transmitida diretamente de pessoa para pessoa.

A doença da dengue origina sintomas que incluem febre, dor de cabeça, dor por detrás dos olhos, dores nos músculos e articulações, sensação de enjoo (náuseas), enjoos (vómitos), gânglios inchados ou erupção na pele. Os sintomas duram habitualmente entre 2 a 7 dias. Também pode ter dengue e não apresentar sintomas (chamado “assintomático”).

Ocasionalmente, a dengue pode ser suficientemente grave e exigir hospitalização e, em casos raros, pode causar a morte. A dengue grave pode causar febre alta e qualquer um dos seguintes sintomas: dor

abdominal (na barriga) grave, náuseas persistentes (vômitos), respiração acelerada, hemorragia grave, hemorragia gástrica, hemorragia gengival, sensação de cansaço, impaciência, coma, ataques (convulsões) e falência de órgãos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Dengvaxia

Para assegurar que Dengvaxia é adequada para si ou para o seu filho, é importante informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se algum dos seguintes pontos se aplica a si ou ao seu filho. Se houver alguma informação que não entenda, peça ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro que lhe expliquem.

Não utilize Dengvaxia se você ou se o seu filho

- tem alergia às substâncias ativas ou a qualquer outro componente de Dengvaxia (indicados na secção 6).
- teve uma reação alérgica após ter utilizado Dengvaxia anteriormente. Os sinais de uma reação alérgica podem incluir uma erupção na pele com comichão, dificuldade em respirar e inchaço do rosto e língua.
- tem o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) enfraquecido. Isso pode dever-se a um defeito genético, infecção pelo VIH.
- Se estiver a tomar um medicamento que afeta o sistema imunitário (como doses elevadas de corticosteroides ou quimioterapia). O seu médico não utilizará Dengvaxia até 4 semanas após parar o tratamento.
- está grávida ou a amamentar.

Advertências e precauções

Ser vacinado sem ter sido previamente infetado pelo vírus da dengue pode levar a um risco aumentado de contrair uma forma mais grave da dengue. Isto pode levar à hospitalização se for mordido por um mosquito infetado pela dengue.

Antes da administração de Dengvaxia, o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irá verificar se você ou o seu filho alguma vez foram infetados pelo vírus da dengue, e dirão se deve ser realizado um teste.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dengvaxia se você ou o seu filho:

- tem febre ligeira a alta ou doença aguda. Não receberá Dengvaxia até você ou o seu filho ter recuperado.
- se alguma vez teve problemas de saúde após a administração de uma vacina. O seu médico irá ponderar cuidadosamente os riscos e os benefícios da vacinação.
- se alguma vez desmaiou devido a uma injeção. Pode ocorrer desmaio e por vezes queda (sobretudo em jovens) após, ou mesmo antes de, qualquer injeção com agulha.
- teve alguma reação alérgica ao látex. A tampa da seringa pré-cheia contém um derivado natural de látex de borracha, que pode causar uma reação alérgica.

Viajantes

A vacinação não é recomendada se nunca viveu numa área onde as infeções por dengue não ocorrem regularmente e se você planeia viajar apenas ocasionalmente para uma área onde as infeções por dengue ocorrem regularmente.

Informação importante sobre a proteção fornecida

Como em todas as vacinas, Dengvaxia pode não proteger todas as pessoas que são vacinadas. Tem de continuar a proteger-se contra picadas de mosquito mesmo depois da vacinação.

Após a vacinação, deve consultar um médico se pensa que você ou o seu filho pode ter uma infeção por dengue, e desenvolver qualquer um dos seguintes sintomas: febre alta, dor abdominal (na barriga)

grave, vômitos persistentes, respiração acelerada, hemorragia gengival, cansaço, impaciência e sangue nos vômitos.

Precauções de proteção adicionais

Deve tomar precauções para prevenir as picadas de mosquito. Isto inclui o uso de repelentes de insetos, vestuário de proteção e redes mosquiteiras.

Crianças pequenas

Não administre esta vacina a crianças com menos de 6 anos de idade porque a segurança e eficácia de Dengvaxia ainda não foram estabelecidas.

Outros medicamentos ou vacinas e Dengvaxia

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outras vacinas ou medicamentos.

É importante que informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que afetam as defesas naturais (sistema imunitário) do seu organismo, tais como doses elevadas de corticosteroides ou quimioterapia. Neste caso, o seu médico não irá utilizar Dengvaxia até 4 semanas após parar o tratamento. Isto deve-se ao facto de Dengvaxia poder não atuar tão bem.
- medicamentos designados “imunoglobulinas” ou hemoderivados contendo imunoglobulinas, como o sangue ou plasma. Neste caso, o seu médico não irá utilizar Dengvaxia até 6 semanas, e preferencialmente até 3 meses, após parar o tratamento. Isto deve-se ao facto de Dengvaxia poder não atuar tão bem.

Dengvaxia pode ser administrado ao mesmo tempo que as vacinas contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa ou vacinas recombinantes contra o vírus do papiloma humano. Injeções de mais do que uma vacina ao mesmo tempo devem ser dadas em diferentes locais de injeção.

Gravidez e amamentação

Não utilize Dengvaxia se você ou a sua filha estiver grávida ou a amamentar. Se você ou a sua filha:

- tiver potencial para engravidar, tem de usar um método contraceptivo eficaz para evitar a gravidez durante, pelo menos, um mês após cada dose de Dengvaxia.
- pensa estar grávida ou a sua filha pensa estar grávida, ou planeia engravidar, aconselhe-se junto do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dengvaxia.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Dengvaxia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Dengvaxia contém fenilalanina, sódio e sorbitol.

Dengvaxia contém 41 microgramas de fenilalanina por dose de 0,5 ml. A fenilalanina pode ser prejudicial em pessoas com fenilcetonúria (FCU), um distúrbio genético raro no qual a fenilalanina se acumula porque o organismo não consegue removê-la adequadamente.

Dengvaxia contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,5 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Dengvaxia contém 9,38 miligramas de sorbitol por dose de 0,5 ml.

3. Como utilizar Dengvaxia

A infecção prévia por dengue tem de ser confirmada por um teste documentado na história clínica ou feito antes da vacinação.

Dengvaxia é administrado pelo seu médico ou enfermeiro sob a forma de injeção sob a pele (injeção subcutânea) na parte superior do braço. Não pode ser injetada num vaso sanguíneo.

Você ou o seu filho irá receber 3 injeções de 0,5 ml – uma a cada 6 meses.

- A primeira injeção será administrada na data escolhida ou programada.
- A segunda injeção, será administrada 6 meses após a primeira injeção.
- A terceira injeção, será administrada 6 meses após a segunda injeção.

Dengvaxia deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

As instruções para a preparação da vacina destinadas aos médicos e profissionais de saúde estão incluídas no fim do folheto.

Caso se tenha esquecido de uma injeção de Dengvaxia

- Se você ou se o seu filho omitir uma injeção programada, o seu médico irá decidir quando administrar a injeção omitida. É importante que você ou o seu filho siga as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro relativamente à injeção em falta.
- Se se esquecer ou não puder regressar na altura agendada, aconselhe-se junto do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização desta vacina, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Dengvaxia pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas (anafiláticas) graves

Se algum destes sintomas ocorrer depois de sair do local onde você ou o seu filho recebeu a injeção, **contacte imediatamente um médico:**

- dificuldade em respirar
- língua ou lábios azulados
- erupção da pele
- inchaço do rosto ou da garganta
- tensão arterial baixa que causa tonturas ou desmaio
- sensação súbita e grave de doença ou mal-estar com queda da tensão arterial que causa tonturas e perda de consciência, batimento cardíaco rápido associado a dificuldade em respirar.

Normalmente, estes sinais ou sintomas (reações anafiláticas) desenvolvem-se pouco depois da administração da injeção e enquanto você ou o seu filho ainda está na clínica ou consultório médico. Também podem ocorrer muito raramente após receber qualquer vacina (pode afetar 1 em 10000 pessoas).

Outras reações graves

Para algumas pessoas que não foram infetadas pelo vírus da dengue antes da vacinação, pode existir maior probabilidade de contrair a doença da dengue na sua forma mais grave e exigir hospitalização, se mais tarde forem picadas por um mosquito infetado com dengue. Esta probabilidade acrescida pode ter início principalmente durante o terceiro ano após a primeira injeção.

Outros efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis ocorreram durante os estudos em crianças, jovens e adultos. A maioria dos efeitos indesejáveis ocorreram no prazo de 3 dias após a administração da injeção de Dengvaxia.

Muito frequentes: (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- dores musculares (mialgia)
- sensação de indisposição geral (mal-estar)
- fraqueza (astenia)
- reações no local de injeção: dor e vermelhidão (eritema)
- febre.

Frequentes: (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações no local da injeção: nódulos negros (hematoma), inchaço e comichão (prurido).

Pouco frequentes: (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infecções do nariz ou garganta (trato respiratório superior)
- dor ou inchaço do nariz ou garganta (nasofaringite)
- sensação de tonturas
- dor de garganta (dor orofaríngea)
- tosse
- sensação de enjoo (náusea)
- vômitos
- erupção na pele (erupção da pele)
- dor no pescoço
- arrepios
- endurecimento da pele no local de injeção (endurecimento no local de injeção)
- Sangramento no local de injeção.

Muito raros: (podem afetar até 1 em 10000 pessoas)

- reações alérgicas.

Efeitos indesejáveis adicionais em adultos:

Pouco frequentes: (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- gânglios inchados (linfadenopatia)
- boca seca
- dores nas articulações (artralgia)
- calor no local da injeção
- fadiga.

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes (dos 6 aos 17 anos de idade inclusive):

Raros ou muito raros: (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- nariz com corrimento (rinorreia)
- erupção na pele com comichão (urticária).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Dengvaxia

Manter Dengvaxia fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Dengvaxia após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Manter a vacina dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após misturar (reconstituição) com o veículo fornecido, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dengvaxia

- Após a reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀* de cada serotipo do vírus quimérico da dengue-febre amarela** (1, 2, 3 e 4) (viva, atenuada).

* DICC₅₀: Dose infecciosa em cultura celular 50%.

** Produzido em células Vero através de tecnologia de ADN recombinante. Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGM).

Os outros ingredientes são: aminoácidos essenciais incluindo fenilalanina, aminoácidos não essenciais, cloridrato de arginina, sacarose, di-hidrato de trealose, sorbitol (E420), trometamol, ureia, cloreto de sódio, água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajuste do pH.

Qual o aspeto de Dengvaxia e conteúdo da embalagem

Dengvaxia é um pó e veículo para suspensão injetável. Dengvaxia é fornecido sob a forma de pó num frasco para injetáveis de dose unitária e veículo em seringa pré-cheia de dose unitária (0,5 ml) com 2 agulhas separadas ou sem agulha. O pó e o veículo devem ser misturados antes da utilização.

Dengvaxia está disponível em embalagens de 1 ou 10. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O pó é branco, homogéneo, liofilizado, com possível retração na base (possível aglomerado em forma de anel).

O veículo (solução de cloreto de sódio a 0,4%) é uma solução límpida e incolor.

Após a reconstituição com o veículo fornecido, Dengvaxia é um líquido incolor, transparente com a possível presença de partículas brancas a transluzentes.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie,
82 Avenue Raspail,
94250 Gentilly,
França

Fabricante:

SANOFI PASTEUR, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, França

Ou

SANOFI PASTEUR NVL, 31-33 Quai Armand Barbès, 69250 Neuville-sur-Saône, França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma , UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel.: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark sanofi-aventis Denmark A/S Tlf: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel.: +39 02 39394275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel.: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tlf: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel.: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel.: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tél: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel.: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel.: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija ALPE s.p. Tel.: +386 (0)1 432 62 38
Ísland Vistor Sími: +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. divízia vakcín Sanofi Pasteur Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel.: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A Papaellinas Ltd. Τηλ: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel.: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Irlanda do Norte) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 252

Este folheto foi revisto pela última vez em [{MM/AAAA}].

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

- Tal como com todas as vacinas injetáveis, deve estar prontamente disponível tratamento médico e monitorização adequados na eventualidade de uma reação anafilática após a administração de Dengvaxia.
- Dengvaxia não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa.
- Dengvaxia não deve ser administrado por injeção intravascular em nenhuma circunstância.
- A imunização deve ser realizada por injeção subcutânea (SC), de preferência na parte superior do braço, na região deltoide.
- A síncope (desmaio) pode ocorrer após, ou até mesmo antes, de qualquer vacinação como uma resposta psicogénica à injeção com agulha. Devem estar implementados procedimentos para prevenir lesões devido a quedas e orientações em caso de reações de síncope.

Reconstituição e manuseamento da apresentação de dose unitária

Dengvaxia deve ser reconstituído antes da administração.

Dengvaxia é reconstituído transferindo todo o veículo (solução de cloreto de sódio a 0,4%) fornecido na seringa pré-cheia com o rótulo azul para o frasco para injetáveis de pó liofilizado com uma tampa amovível verde-amarelada.

1. Fixe uma agulha estéril à seringa pré-cheia para a transferência do veículo. A agulha deve ser inserida firmemente na seringa, rodando-a um quarto.
2. Transfira todo o conteúdo da seringa pré-cheia para o frasco para injetáveis que contém o pó.
3. Agite suavemente até o pó ficar completamente dissolvido.

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

Após dissolução completa, uma dose de 0,5 ml da suspensão reconstituída é retirada para a mesma seringa. Para a injeção, a seringa deve ser equipada com uma agulha estéril nova.

Deve ser evitado o contacto com desinfetantes dado que podem inativar os vírus da vacina.

Após reconstituição com o veículo fornecido, Dengvaxia deve ser utilizada imediatamente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Dengvaxia, pó e veículo para suspensão injetável em recipiente multidose Vacina quadrivalente contra a dengue (viva, atenuada)

Leia com atenção todo este folheto antes de você ou o seu filho serem vacinados pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Esta vacina foi receitada apenas para si ou para o seu filho. Não deve dá-la a outros.
- Se você ou o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui quaisquer efeitos indesejáveis possíveis não listados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Dengvaxia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de você, ou o seu filho utilizar Dengvaxia
3. Como utilizar Dengvaxia
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dengvaxia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dengvaxia e para que é utilizado

Dengvaxia é uma vacina. É utilizada para ajudar a protegê-lo, ou ao seu filho contra a “doença da dengue” causada pelos serotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue. A vacina contém tipos destas 4 variedades do vírus que foram enfraquecidas de modo a não poderem causar a doença.

Dengvaxia é administrado a adultos, jovens e crianças (dos 6 aos 45 anos de idade) previamente infetados por vírus da dengue confirmada por um teste (ver também secções 2 e 3).

Dengvaxia deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

Como atua a vacina

Dengvaxia estimula as defesas naturais do organismo (sistema imunitário) a produzir anticorpos que irão ajudar a proteger contra os vírus que causam a doença da dengue se o organismo for exposto a estes no futuro.

O que é a dengue e a doença da dengue?

A dengue é uma infeção viral que se propaga através da picada de mosquito *Aedes* infetado. O vírus de uma pessoa infetada pode disseminar-se para outras pessoas através de picadas de mosquito, durante cerca de 4 a 5 dias (no máximo 12 dias), após surgirem os primeiros sintomas. A dengue não é transmitida diretamente de pessoa para pessoa.

A doença da dengue origina sintomas que incluem febre, dor de cabeça, dor por detrás dos olhos, dores nos músculos e articulações, sensação de enjoo (náuseas), enjoos (vómitos), gânglios inchados ou erupção na pele. Os sintomas duram habitualmente entre 2 a 7 dias. Também pode ter dengue e não apresentar sintomas (chamado “assintomático”).

Ocasionalmente, a dengue pode ser suficientemente grave e exigir hospitalização e, em casos raros, pode causar a morte. A dengue grave pode causar febre alta e qualquer um dos seguintes sintomas: dor abdominal (na barriga) grave, náuseas persistentes (vômitos), respiração acelerada, hemorragia grave, hemorragia gástrica, hemorragia gengival, sensação de cansaço, impaciência, coma, ataques (convulsões) e falência de órgãos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Dengvaxia

Para assegurar que Dengvaxia é adequada para si ou para o seu filho, é importante informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se algum dos seguintes pontos se aplica a si ou ao seu filho. Se houver alguma informação que não entenda, peça ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro que lhe expliquem.

Não utilize Dengvaxia se você ou se o seu filho

- tem alergia às substâncias ativas ou a qualquer outro componente de Dengvaxia (indicados na secção 6).
- teve uma reação alérgica após ter utilizado Dengvaxia anteriormente. Os sinais de uma reação alérgica podem incluir uma erupção na pele com comichão, dificuldade em respirar e inchaço do rosto e língua.
- tem o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) enfraquecido. Isso pode dever-se a um defeito genético, infecção pelo VIH.
- Se estiver a tomar um medicamento que afeta o sistema imunitário (como doses elevadas de corticosteroides ou quimioterapia). O seu médico não utilizará Dengvaxia até 4 semanas após parar o tratamento.
- está grávida ou a amamentar.

Advertências e precauções

Se for vacinado sem ter sido previamente infetado pelo vírus da dengue pode levar a um risco aumentado de contrair uma forma mais grave da dengue. Isto pode levar à hospitalização se for mordido por um mosquito infetado pela dengue.

Antes da administração de Dengvaxia, o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irá verificar se você ou o seu filho alguma vez foram infetados pelo vírus da dengue, e dirão se deve ser realizado um teste.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dengvaxia se você ou o seu filho:

- tem febre ligeira a alta ou doença aguda. Não receberá Dengvaxia até você ou o seu filho ter recuperado.
- se alguma vez teve problemas de saúde após a administração de uma vacina. O seu médico irá ponderar cuidadosamente os riscos e os benefícios da vacinação.
- se alguma vez desmaiou devido a uma injeção. Pode ocorrer desmaio e por vezes queda (sobretudo em jovens) após, ou mesmo antes de, qualquer injeção com agulha.

Viajantes

A vacinação não é recomendada se nunca viveu numa área onde as infeções por dengue não ocorrem regularmente e se você planeia viajar apenas ocasionalmente para uma área onde as infeções por dengue ocorrem regularmente.

Informação importante sobre a proteção fornecida

Como em todas as vacinas, Dengvaxia pode não proteger todas as pessoas que são vacinadas. Tem de continuar a proteger-se contra picadas de mosquito mesmo depois da vacinação.

Após a vacinação, deve consultar um médico se pensa que você ou o seu filho pode ter uma infeção por dengue, e desenvolver qualquer um dos seguintes sintomas: febre alta, dor abdominal (na barriga)

grave, vômitos persistentes, respiração acelerada, hemorragia gengival, cansaço, impaciência e sangue nos vômitos.

Precauções de proteção adicionais

Deve tomar precauções para prevenir as picadas de mosquito. Isto inclui o uso de repelentes de insetos, vestuário de proteção e redes mosquiteiras.

Crianças pequenas

Não administre esta vacina a crianças com menos de 6 anos de idade porque a segurança e eficácia de Dengvaxia ainda não foram estabelecidas.

Outros medicamentos ou vacinas e Dengvaxia

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outras vacinas ou medicamentos.

É importante que informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que afetam as defesas naturais (sistema imunitário) do seu organismo, tais como doses elevadas de corticosteroides ou quimioterapia. Neste caso, o seu médico não irá utilizar Dengvaxia até 4 semanas após parar o tratamento. Isto deve-se ao facto de Dengvaxia poder não atuar tão bem.
- medicamentos designados “imunoglobulinas” ou hemoderivados contendo imunoglobulinas, como o sangue ou plasma. Neste caso, o seu médico não irá utilizar Dengvaxia até 6 semanas, e preferencialmente até 3 meses, após parar o tratamento. Isto deve-se ao facto de Dengvaxia poder não atuar tão bem.

Dengvaxia pode ser administrado ao mesmo tempo que as vacinas contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa ou vacinas recombinantes contra o vírus do papiloma humano. Injeções de mais do que uma vacina ao mesmo tempo devem ser dadas em diferentes locais de injeção.

Gravidez e amamentação

Não utilize Dengvaxia se você ou a sua filha estiver grávida ou a amamentar. Se você ou a sua filha:

- tiver potencial para engravidar, tem de usar um método contraceptivo eficaz para evitar a gravidez durante, pelo menos, um mês após cada dose de Dengvaxia.
- pensa estar grávida ou a sua filha pensa estar grávida, ou planeia engravidar, aconselhe-se junto do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dengvaxia.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Dengvaxia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Dengvaxia contém fenilalanina, sódio e sorbitol

Dengvaxia contém 8 microgramas de fenilalanina por dose de 0,5 ml. A fenilalanina pode ser prejudicial em pessoas com fenilcetonúria (FCU), um distúrbio genético raro no qual a fenilalanina se acumula porque o organismo não consegue removê-la adequadamente.

Dengvaxia contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,5 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Dengvaxia contém 1,76 miligramas de sorbitol por dose de 0,5 ml.

3. Como utilizar Dengvaxia

A infecção prévia por dengue tem de ser confirmada por um teste documentado na história clínica ou feito antes da vacinação

Dengvaxia é administrado pelo seu médico ou enfermeiro sob a forma de injeção sob a pele (injeção subcutânea) na parte superior do braço. Não pode ser injetada num vaso sanguíneo.

Você ou o seu filho irá receber 3 injeções de 0,5 ml – uma a cada 6 meses.

- A primeira injeção será administrada na data escolhida ou programada.
- A segunda injeção, será administrada 6 meses após a primeira injeção.
- A terceira injeção, será administrada 6 meses após a segunda injeção.

Dengvaxia deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

As instruções para a preparação da vacina destinadas aos médicos e profissionais de saúde estão incluídas no fim do folheto.

Caso se tenha esquecido de uma injeção de Dengvaxia

- Se você ou se o seu filho omitir uma injeção programada, o seu médico irá decidir quando administrar a injeção omitida. É importante que você ou o seu filho siga as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro relativamente à injeção em falta.
- Se se esquecer ou não puder regressar na altura agendada, aconselhe-se junto do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização desta vacina, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Dengvaxia pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas (anafiláticas) graves

Se algum destes sintomas ocorrer depois de sair do local onde você ou o seu filho recebeu a injeção, **contacte imediatamente um médico:**

- dificuldade em respirar
- língua ou lábios azulados
- erupção da pele
- inchaço do rosto ou da garganta
- tensão arterial baixa que causa tonturas ou desmaio
- sensação súbita e grave de doença ou mal-estar com queda da tensão arterial que causa tonturas e perda de consciência, batimento cardíaco rápido associado a dificuldade em respirar.

Normalmente, estes sinais ou sintomas (reações anafiláticas) desenvolvem-se pouco depois da administração da injeção e enquanto você ou o seu filho ainda está na clínica ou consultório médico. Também podem ocorrer muito raramente após receber qualquer vacina (pode afetar 1 em 10000 pessoas).

Outras reações graves

Para algumas pessoas que não foram infetadas pelo vírus da dengue antes da vacinação, pode existir maior probabilidade de contrair a doença da dengue na sua forma mais grave e exigir hospitalização, se mais tarde forem picadas por um mosquito infetado com dengue. Esta probabilidade acrescida pode ter início principalmente durante o terceiro ano após a primeira injeção.

Outros efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis ocorreram durante os estudos em crianças, jovens e adultos. A maioria dos efeitos indesejáveis ocorreram no prazo de 3 dias após a administração da injeção de Dengvaxia.

Muito frequentes: (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- dores musculares (mialgia)
- sensação de indisposição geral (mal-estar)
- fraqueza (astenia)
- reações no local de injeção: dor e vermelhidão (eritema)
- febre.

Frequentes: (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações no local da injeção: nódulos negros (hematoma), inchaço e comichão (prurido).

Pouco frequentes: (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infecções do nariz ou garganta (trato respiratório superior)
- dor ou inchaço do nariz ou garganta (nasofaringite)
- sensação de tonturas
- dor de garganta (dor orofaríngea)
- tosse
- sensação de enjoo (náusea)
- vômitos
- erupção na pele (erupção da pele)
- dor no pescoço
- arrepios
- endurecimento da pele no local de injeção (endurecimento no local de injeção).
- sangramento no local de injeção.

Muito raros: (podem afetar até 1 em 10000 pessoas)

- reações alérgicas.

Efeitos indesejáveis adicionais em adultos:

Pouco frequentes: (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- gânglios inchados (linfadenopatia)
- boca seca
- dores nas articulações (artralgia)
- calor no local da injeção
- fadiga.

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes (dos 6 aos 17 anos de idade inclusive):

Raros ou muito raros: (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- nariz com corrimento (rinorreia)
- erupção na pele com comichão (urticária).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Dengvaxia

Manter Dengvaxia fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Dengvaxia após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Manter a vacina dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após misturar (reconstituição) com o veículo fornecido, o medicamento deve ser utilizado em 6 horas se for armazenado entre 2°C e 8°C (i.e, no frigorífico).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dengvaxia

- Após a reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém 4,5 - 6,0 log₁₀ DICC₅₀* de cada serotipo do vírus quimérico da dengue-febre amarela** (1, 2, 3 e 4) (viva, atenuada).
* DICC₅₀: Dose infecciosa em cultura celular 50%.
** Produzido em células Vero através de tecnologia de ADN recombinante. Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGM).
- Os outros ingredientes são: aminoácidos essenciais incluindo fenilalanina, aminoácidos não essenciais, cloridrato de arginina, sacarose, di-hidrato de trealose, sorbitol (E420), trometamol, ureia, cloreto de sódio, água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajuste do pH.

Qual o aspeto de Dengvaxia e conteúdo da embalagem

Dengvaxia é um pó e veículo para suspensão injetável. Dengvaxia é fornecido sob a forma de pó num frasco para injetáveis de 5 doses e veículo num frasco para injetáveis de 5 doses (2,5ml). O pó e o veículo devem ser misturados antes da utilização.

Dengvaxia está disponível em embalagens de 5 (frascos de vacina e veículo fornecidos na mesma embalagem).

O pó é branco, homogéneo, liofilizado, com possível retração na base (possível aglomerado em forma de anel).

O veículo (solução de cloreto de sódio a 0,9%) é uma solução límpida e incolor.

Após a reconstituição com o veículo fornecido, Dengvaxia é um líquido incolor, transparente com a possível presença de partículas brancas a transluzentes.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie,
82 Avenue Raspail,
94250 Gentilly,
França

Fabricante:

SANOFI PASTEUR, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, França

Ou

SANOFI PASTEUR NVL, 31-33 Quai Armand Barbès, 69250 Neuville-sur-Saône, França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel.: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel.: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark sanofi-aventis Denmark A/S Tlf: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel.: +39 02 39394275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel.: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel.: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tlf: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ Τηλ.+30 210 900 16 00	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel.: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel.: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tél: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel.: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o Tel.: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel.: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma s.r.o. Tel.: +386 1 235 51 00
Ísland Vistor Sími: +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o.Tel.: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l Tel.: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ: +357 – 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel.: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIATel.: +371 6 616 47 50	United Kingdom (Irlanda do Norte) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Este folheto foi revisto pela última vez em [{MM/AAAA}].

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

- Tal como com todas as vacinas injetáveis, deve estar prontamente disponível tratamento médico e monitorização adequados na eventualidade de uma reação anafilática após a administração de Dengvaxia.
- Dengvaxia não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa.
- Dengvaxia não deve ser administrado por injeção intravascular em nenhuma circunstância.
- A imunização deve ser realizada por injeção subcutânea (SC), de preferência na parte superior do braço, na região deltoide.
- A síncope (desmaio) pode ocorrer após, ou até mesmo antes, de qualquer vacinação como uma resposta psicogénica à injeção com agulha. Devem estar implementados procedimentos para prevenir lesões devido a quedas e orientações em caso de reações de síncope.

Reconstituição e manuseamento da apresentação multidose

Dengvaxia deve ser reconstituído antes da administração.

Dengvaxia é reconstituído transferindo todo o veículo (solução de cloreto de sódio a 0,9%) fornecido no frasco para injetável de 5 doses com tampa amovível cinzenta escura, para o frasco para injetáveis com 5 doses de pó liofilizado com uma tampa amovível castanha, usando seringa estéril e agulha.

1. Use uma seringa estéril e agulha para a transferência do veículo.
2. Transfira todo o conteúdo do frasco do veículo (com tampa amovível cinzenta escura) para o frasco contendo o pó (tampa amovível castanha).
3. Agite suavemente até o pó estar completamente dissolvido.

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

Após dissolução completa, uma dose de 0,5 ml da suspensão reconstituída é retirada para a mesma seringa. Uma nova seringa estéril e agulha devem ser usadas para a retirada de cada uma das 5 doses. O tamanho recomendado da agulha a ser usada é 23G ou 25G.

Antes de cada injeção, a suspensão reconstituída deve ser suavemente agitada.

Deve ser evitado o contacto com desinfetantes dado que podem inativar os vírus da vacina.

Após reconstituição com o veículo fornecido, Dengvaxia deve ser utilizado em 6 horas.

Os frascos parcialmente utilizados devem ser mantidos entre 2°C e 8°C (no frigorífico) e protegidos da luz.

Quaisquer doses de vacina restantes devem ser descartadas no final da sessão de imunização ou dentro de 6 horas após a reconstituição, o que ocorrer primeiro.

Um frasco multidose parcialmente usado deve ser descartado imediatamente se:

- A retirada da dose estéril não foi totalmente observada.
- Uma nova seringa estéril e agulha não foram usadas para a reconstituição ou retirada de cada uma das doses anteriores.
- Existe alguma suspeita de que o frasco parcialmente utilizado tenha sido contaminado.
- Há evidência visível de contaminação, como por exemplo uma mudança na aparência.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.