

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

1.0 DENOMINACIÓN DISTINTIVA

DENG VAXIA®

2.0 DENOMINACIÓN GENÉRICA

Vacuna tetravalente de virus vivos atenuados contra el dengue.

3.0 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Polvo liofilizado y diluyente para suspensión inyectable.

Antes de la reconstitución, la vacuna es un polvo blanco, homogéneo, liofilizado, con posible retracción en la base, y puede formar una pastilla con forma de anillo.

Después de la reconstitución, cada dosis de 0.5 mL contiene:

Virus del dengue, serotipo 1* (DENV-1)	4.5-6.0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis
Virus del dengue, serotipo 2* (DENV-2)	4.5-6.0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis
Virus del dengue, serotipo 3* (DENV-3)	4.5-6.0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis
Virus del dengue, serotipo 4* (DENV-4)	4.5-6.0 log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis

** Serotipo obtenido a partir de virus quiméricos con el virus de fiebre amarilla YFV-17D. Clasificado como organismo genéticamente modificado. Producido en células Vero.*

No se agregan adyuvantes ni conservantes.

El diluyente es un líquido transparente e incoloro.

4.0 FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión

5.0 DATOS CLÍNICOS

5.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

DENG VAXIA® está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 9 a 45 años de edad que viven en áreas endémicas.

5.2 POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosificación

Vacunación primaria

El calendario de vacunación primaria consta de 3 inyecciones de una dosis reconstituida (0.5 mL) administrada a intervalos de 6 meses.

Si se requiere que el calendario de vacunación sea flexible, se acepta una variación de ± 20

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

días.

Población pediátrica

El calendario de vacunación y la dosificación para la población adulta y pediátrica es la misma.

DENG VAXIA[®] no se debe administrar a personas de menos de 9 años.

DENG VAXIA[®] está indicado en poblaciones en las que el dengue es endémico y donde la seroprevalencia sea deseablemente \geq al 70%.

Dosis de refuerzo

No se ha determinado la necesidad de un refuerzo tras la vacunación primaria con DENG VAXIA[®].

Método de administración

Vía de administración: subcutánea

Una vez que la vacuna liofilizada se ha reconstituido por completo con el diluyente suministrado, se administra por inyección subcutánea (SC). El lugar recomendado para la inyección es la región del deltoides.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento:

- No administrar mediante inyección intravascular.
- DENG VAXIA[®] no se debe mezclar con ninguna otra vacuna o medicamento inyectable.
- Consultar las instrucciones de reconstitución de DENG VAXIA[®] antes de la administración.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe evitar el contacto con desinfectantes ya que podrían inactivar los virus vacunales.

Se deben emplear jeringas y agujas diferentes, lugares diferentes de inyección y de preferencia diferentes extremidades si se administran otras vacunas o medicamentos de forma concomitante.

Presentación monodosis

DENG VAXIA[®] se reconstituye transfiriendo todo el diluyente (0.5 mL de solución de cloruro de sodio al 0.4%) contenido en la jeringa prellenada con etiqueta azul al frasco ampula con polvo liofilizado con capuchón desprendible de color verde amarillento. Para esta transferencia se coloca una aguja estéril en la jeringa prellenada. Luego, se agita suavemente el frasco ampula para mezclarlo totalmente. Tras la disolución completa, una dosis de 0.5 mL de la suspensión reconstituida se extrae con la misma jeringa. Para la inyección, se debe colocar una nueva aguja estéril a la jeringa.

La suspensión se debe inspeccionar visualmente antes de la administración. Tras la reconstitución, DENG VAXIA[®] es un líquido transparente e incoloro con posible presencia de partículas de color blanco a traslúcido (de naturaleza endógena).

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

Después de la reconstitución, DENG VAXIA[®] se debe usar inmediatamente.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho se debe eliminar, de preferencia mediante inactivación térmica o incineración, conforme a lo establecido en la regulación local.

Presentación multidosis

DENG VAXIA[®] se reconstituye transfiriendo todo el diluyente (2.5 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9%) contenido en el frasco ampula de 5 dosis con capuchón desprendible de color gris oscuro al vial de 5 dosis de polvo liofilizado con capuchón desprendible de color marrón medio, usando una jeringa estéril con aguja. Luego, se agita suavemente el frasco ampula para mezclarlo totalmente. Tras la disolución completa, una dosis de 0.5 mL de la suspensión reconstituida se extrae en una jeringa estéril. Se debe utilizar una jeringa estéril con aguja para extraer cada una de las 5 dosis. El tamaño recomendado de la aguja que se debe utilizar es 23G o 25G.

La suspensión se debe inspeccionar visualmente antes de la administración. Tras la reconstitución, DENG VAXIA[®] es un líquido transparente e incoloro con posible presencia de partículas de color blanco a traslúcido (de naturaleza endógena).

Antes de cada administración, la suspensión reconstituida se debe volver a agitar suavemente.

Después de la reconstitución, DENG VAXIA[®] se debe usar lo más pronto posible. Cualquier dosis de vacuna restante se debe desechar al final de la sesión de inmunización o en un plazo de 6 horas después de la reconstitución, lo que ocurra primero.

Los frascos ampula parcialmente usados se deben conservar en refrigeración entre 2°C y 8°C y se deben proteger de la luz.

Un frasco ampula multidosis parcialmente usado se debe desechar de inmediato:

- si no se ha realizado correctamente la extracción estéril de las dosis.
- si no se utilizó una jeringa estéril con aguja para reconstituir o extraer cada una de las dosis anteriores.
- si se sospecha que se ha contaminado un frasco ampula usado parcialmente.
- si hay señales visibles de contaminación, como un cambio de aspecto.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho se debe eliminar, de preferencia mediante inactivación térmica o incineración, conforme a lo establecido en la regulación local.

5.3 CONTRAINDICACIONES

- DENG VAXIA[®] no se debe administrar a personas con antecedentes de reacción alérgica a cualquier componente de DENG VAXIA[®] o tras la administración previa de DENG VAXIA[®] o de una vacuna que contenga los mismos componentes.
- La administración de DENG VAXIA[®] se debe posponer en las personas que presenten enfermedad febril moderada o grave o en caso de enfermedad aguda.
- Personas con inmunodeficiencia congénita o adquirida que deteriore la inmunidad mediada por células, incluyendo terapias inmunosupresoras como la quimioterapia o dosis altas de

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

- corticoesteroides sistémicos administrados por lo general durante 2 semanas o más.
- Personas con infección sintomática por VIH.
- Personas con infección asintomática por VIH cuando esté acompañada de pruebas de deterioro de la función inmunitaria.
- Mujeres embarazadas.
- Mujeres en período de lactancia.

5.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Como con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con DENG VAXIA[®] no proteja al 100 % de las personas vacunadas. Se recomienda continuar las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquito después de la vacunación.

Como medida de precaución, los profesionales de la salud deben realizar un seguimiento y dirigir adecuadamente a cualquier persona vacunada que presente signos y síntomas de fiebre del dengue, con especial atención a los signos de advertencia de dengue (p. ej., fiebre elevada, sensibilidad o dolor abdominal intenso, vómito persistente, sangrado de las mucosas, somnolencia e hiperactividad según las directrices de la OMS [2009]).

En los individuos no infectados previamente por el virus del dengue, se observó un mayor riesgo de hospitalización por dengue y de dengue clínicamente grave (predominantemente fiebre hemorrágica por dengue de grado 1 o 2 [OMS 1997]) durante el seguimiento a largo plazo de los estudios clínicos.

La vacunación solo se debe recomendar cuando los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales (para aquellas personas que viven en áreas con una alta seroprevalencia del dengue (mayor o igual al 70%) o en donde los datos epidemiológicos indican una alta carga de la enfermedad del dengue). Los profesionales de la salud deberían evaluar la probabilidad de infecciones previas por dengue en estos individuos antes de la vacunación. Para los individuos no infectados previamente por el virus del dengue, no se debe recomendar la vacunación. Una infección previa por el virus del dengue se puede comprobar mediante pruebas serológicas cuando estén disponibles.

En el caso de los pacientes que reciban tratamiento con dosis altas de corticoesteroides sistémicos durante dos semanas o más (se considera que la administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o fármacos equivalentes es una dosis sustancialmente inmunosupresora), se aconseja esperar hasta que la función inmunitaria se haya recuperado, es decir, al menos 4 semanas después de suspender el tratamiento, antes de administrar DENG VAXIA[®].

No se recomienda la vacunación para individuos no infectados previamente por dengue y que no vivan en zonas endémicas, aunque viajen hacia zonas endémicas.

DENG VAXIA[®] no se debe administrar mediante inyección intravascular en ninguna circunstancia.

En las personas con antecedentes de reacciones graves (serias) en un plazo de 48 horas después de una administración previa de DENG VAXIA[®] o de una vacuna que contenga componentes similares, se deben considerar con detenimiento los riesgos y beneficios de la administración de DENG VAXIA[®].

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

Antes de administrar cualquier producto biológico, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones para prevenir reacciones alérgicas o de otro tipo. Al igual que con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de un tratamiento médico apropiado y vigilancia en el caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna. Se debe disponer de epinefrina (1:1000) y de otros agentes adecuados que se emplean para controlar las reacciones alérgicas inmediatas para tratar eventos inesperados como la anafilaxia.

Puede ocurrir síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a las inyecciones con aguja. Se debe disponer de procedimientos para prevenir lesiones por caídas y para manejar las reacciones de síncope.

No se han realizado estudios sobre la interferencia de DENG VAXIA[®] con pruebas diagnósticas y/o de laboratorio.

5.5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

DENG VAXIA[®] no se debe mezclar con ninguna otra vacuna o medicamento inyectable.

Se deben emplear jeringas y agujas diferentes, lugares diferentes de inyección y de preferencia diferentes extremidades si se administran otras vacunas o medicamentos de forma concomitante. La aplicación concomitante de esta vacuna queda a criterio del médico, de acuerdo a las Guías de Aplicación Internacionales de la CDC (Centers for Disease Control and Prevention).

No se han realizado estudios específicos sobre la administración concomitante de DENG VAXIA[®] con ningún otro(s) producto(s) medicinal(es) en individuos de 9 a 45 años de edad que vivan en áreas endémicas.

En pacientes que estén recibiendo tratamiento con inmunoglobulinas o productos sanguíneos que contengan inmunoglobulinas, como sangre o plasma, se recomienda esperar al menos 6 semanas, y de preferencia 3 meses, después de finalizado el tratamiento antes de administrar DENG VAXIA[®], con el fin de evitar la neutralización de los virus atenuados que contiene la vacuna.

5.6 MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

No se han informado casos de sobredosis.

5.7 RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

El embarazo constituye una contraindicación.

Se debe evitar el embarazo durante las 4 semanas posteriores a la administración de DENG VAXIA[®].

Los estudios en animales no indican efectos directos o indirectos dañinos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Lactancia

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

DENG VAXIA[®] está contraindicada durante la lactancia.

Se desconoce si DENG VAXIA[®] se excreta en la leche materna. No se ha estudiado el efecto sobre los lactantes de la administración de DENG VAXIA[®] a las madres.

Los estudios en animales no indicaron efectos directos o indirectos dañinos con respecto a la lactancia.

5.8 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios sobre la interferencia de DENG VAXIA[®] con la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

5.9 REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Datos de sujetos de 9 años de edad o mayores. _

Resumen del perfil de seguridad

Un total de alrededor de 20,667 sujetos de 9 a 60 años recibieron al menos una inyección de la formulación final de DENG VAXIA[®] según el calendario de vacunación declarado en 13 estudios clínicos aleatorizados, con observador ciego, controlados por placebo de fase II a fase III.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un análisis agrupado que incluye un total de 1,547 sujetos de 18 a 60 años y 19,120 sujetos de 9 a 17 años. El perfil de reactogenicidad se evaluó en un subconjunto de 4,615 sujetos, que incluía 1,547 sujetos de 18 a 60 años y 3,068 sujetos de 9 a 17 años.

La seguridad se monitoreó durante los primeros 28 días posteriores a cada vacunación en el subconjunto de reactogenicidad, y los eventos adversos graves (SAE), incluyendo los casos de dengue, se recolectaron durante los estudios en todos los sujetos, hasta al menos 6 meses después de la última inyección de DENG VAXIA[®].

En sujetos de 9 a 60 años, las Reacciones Adversas (RA) informadas con más frecuencia después de cualquier inyección de DENG VAXIA[®] fueron dolor de cabeza, dolor en el lugar de la inyección, malestar y mialgia.

Las RA fueron por lo general de intensidad leve a moderada y de duración breve (0 a 3 días). El inicio se observó por lo general de 0 a 3 días después de la inyección de DENG VAXIA[®], con excepción de la fiebre que apareció dentro de los 14 días siguientes a la inyección.

Las RA sistémicas tendieron a ser menos frecuentes después de la segunda y tercera inyecciones de DENG VAXIA[®] en comparación con la primera inyección.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)

Muy raras: ($< 1/10,000$) ($< 0.01\%$)

Las RA dentro de los 28 días siguientes a cualquier inyección en los sujetos de 9 a 60 años se presentan en la Tabla 1, con base en los datos de seguridad recolectados durante los estudios clínicos.

TABLA 1. REACCIONES ADVERSAS RECOLECTADAS EN ESTUDIOS CLÍNICOS Y NOTIFICADAS DURANTE EL USO COMERCIAL; SUJETOS DE 9 A 60 AÑOS

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 10\%$)	Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)	Poco frecuentes ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)	Muy raras ($< 0.01\%$)
Infecciones e infestaciones			Infección de las vías respiratorias superiores	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Linfadenopatía	
Trastornos del sistema inmunológico				Alergias, incluyendo reacciones anafilácticas*
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Mareos, migraña	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Dolor orofaríngeo, tos, rinorrea	
Trastornos gastrointestinales			Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea, urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia		Dolor de cuello, artralgia	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el lugar de la inyección, malestar, astenia, fiebre	Reacciones en el lugar de la inyección (eritema, hematoma, hinchazón, prurito)	Induración en el lugar de la inyección, enfermedad similar a gripe.	

* Reacciones adversas provenientes de notificaciones espontáneas.

Las RA “muy frecuentes” y “frecuentes” fueron similares en naturaleza para los sujetos de 9 a 17 años y en los sujetos de 18 a 60 años; sin embargo, hubo diferencias en términos de frecuencia. La fiebre se informó con menos frecuencia en los sujetos de 18 a 60 años

FICHA TÉCNICA DENGVAIXIA

(frecuencia: frecuentes) y el hematoma y el prurito en el lugar de la inyección se informaron con menos frecuencia en los sujetos de 9 a 17 años (frecuencia: poco frecuentes).

Las RA “poco frecuentes” se observaron con las siguientes especificidades en los grupos etarios:

- la linfadenopatía, la migraña, la artralgia y la enfermedad similar a gripe solo se informaron en los sujetos de 18 a 60 años
- la urticaria sólo se informó en sujetos de 9 a 17 años;
- las infecciones de las vías respiratorias superiores, el mareo, el dolor orofaríngeo, la tos, la rinorrea, las náuseas, la erupción cutánea y el dolor de cuello se informaron con menos frecuencia en los sujetos de 9 a 17 años (frecuencia: raras o muy raras; es decir, con una frecuencia <0.1 %).

Casos hospitalizados por dengue y/o casos de fiebre del dengue clínicamente grave incluidos en los datos del seguimiento de seguridad a largo plazo

En un análisis exploratorio de hasta 6 años de seguimiento desde la primera inyección en tres estudios de eficacia, se ha observado un aumento del riesgo de hospitalización por dengue, incluidos los casos de dengue clínicamente grave (predominantemente fiebre hemorrágica del dengue de grado 1 o 2 [OMS 1997]) en los vacunados sin infección previa por dengue. En los sujetos de 9 años de edad o mayores se estimó que durante un seguimiento de 5 años, podrían ocurrir tras la vacunación aproximadamente 5 casos adicionales de hospitalización por dengue o 2 casos adicionales de dengue grave por cada 1000 personas vacunadas sin infección previa por dengue. Las estimaciones del análisis a largo plazo sugieren que el mayor riesgo se inicia principalmente durante el tercer año después de la primera inyección.

Este aumento del riesgo no se observó en los individuos infectados previamente por el virus del dengue, en los que se estima que se podrían prevenir 15 casos de hospitalización por dengue o 4 casos de dengue grave por cada 1000 personas vacunadas con infección previa por dengue durante los 5 años de seguimiento a partir de la primera inyección.

Datos pediátricos en sujetos menores de 9 años de edad, es decir, fuera de la indicación de edad

En los sujetos de 2 a 8 años de edad, es decir, fuera de la indicación de edad, los datos del seguimiento de seguridad a largo plazo mostraron un mayor riesgo de dengue que requirió hospitalización, incluidos los casos de dengue clínicamente grave en las personas vacunadas sin infección previa por dengue.

6.0 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas antivirales

Código ATC: J07BX

J (ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTÉMICO) 07 (VACUNAS) B (VACUNAS ANTIVIRALES) X (Otras vacunas antivirales)

Mecanismo de acción

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

DENG VAXIA® contiene virus vivos atenuados. Tras la administración, los virus se replican localmente y producen anticuerpos neutralizantes y respuestas inmunitarias mediadas por células que son específicos para los cuatro serotipos del virus dengue.

Inmunogenia

Se recolectaron datos sobre la inmunogenia en un total de aproximadamente 3,104 sujetos de 9 a 45 años de zonas endémicas que recibieron al menos una inyección de la formulación final de DENG VAXIA® según el calendario de vacunación declarado en 10 estudios clínicos con asignación aleatoria, observador ciego, controlados por placebo de fase II a fase III. La mayoría de los sujetos tenían de 9 a 17 años de edad (n = 2,810).

Los datos de inmunogenicidad presentados corresponden a los títulos de anticuerpos neutralizantes contra cada serotipo, medidos con la prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT). Los resultados se presentan como media geométrica de los títulos (MGT), expresadas en diluciones recíprocas (1/dil), que se midieron al inicio y 28 días después de la tercera inyección de DENG VAXIA®.

Los datos de la MGT de los sujetos de 18 a 45 años incluyen estudios de seguridad e inmunogenicidad de fase II que se llevaron a cabo en áreas endémicas (CYD22, CYD28 y CYD47) y de sujetos de 9 a 17 años incluidos en los 3 estudios de eficacia (estudio de eficacia de fase IIb, CYD23, y dos estudios de eficacia de gran escala de fase III, CYD14 y CYD15) se presentan por estudio y región en la Tabla 2.

TABLA 2. DATOS DE INMUNOGENICIDAD CON RESPECTO AL DENGUE ANTES DE LA INYECCIÓN 1 Y 28 DÍAS DESPUÉS DE LA INYECCIÓN 3; MGT DE LOS ANTICUERPOS CONTRA CADA SEROTIPO (1/DIL); PRNT; SUJETOS DE 9 A 45 AÑOS DE ÁREAS ENDÉMICAS

Grupo etario	Región	Estudio	N	Serotipo 1			Serotipo 2			Serotipo 3			Serotipo 4	
				Antes de la inyección 1 MGT (IC ₉₅ %)	Después de la inyección 3 MGT (IC ₉₅ %)	N	Antes de la inyección 1 MGT (IC ₉₅ %)	Después de la inyección 3 MGT (IC ₉₅ %)	N	Antes de la inyección 1 MGT (IC ₉₅ %)	Después de la inyección 3 MGT (IC ₉₅ %)	N	Antes de la inyección 1 MGT (IC ₉₅ %)	Después de la inyección 3 MGT (IC ₉₅ %)
Sujetos de 18 a 45 años	Endémica Asia-Pacífico	CYD22	20	327 (148; 725)	695 (335; 1443)	20	350 (168; 730)	825 (493; 1383)	20	160 (87.5; 291)	424 (286; 627)	20	75.0 (35.0; 161)	375 (251; 561)
		CYD28	148	15.8 (11.7; 21.5)	48.7 (33.6; 70.4)	148	16.9 (12.3; 23.1)	66.9 (47.9; 93.5)	148	14.5 (11.2; 18.7)	88.4 (68.6; 114)	148	10.1 (8.03; 12.7)	122 (96.5; 155)
				Serotipo 1			Serotipo 2			Serotipo 3			Serotipo 4	

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

Grupo etario	Región	Estudio	N	Antes de la inyección 1 MGT (IC ₉₅ %)	Después de la inyección 3 MGT (IC ₉₅ %)	N	Antes de la inyección 1 MGT (IC ₉₅ %)	Después de la inyección 3 MGT (IC ₉₅ %)	N	Antes de la inyección 1 MGT (IC ₉₅ %)	Después de la inyección 3 MGT (IC ₉₅ %)	N	Antes de la inyección 1 MGT (IC ₉₅ %)	Después de la inyección 3 MGT (IC ₉₅ %)
		CYD47	126	184 (127; 268)	461 (340; 625)	126	204 (141; 294)	484 (370; 634)	126	219 (153; 312)	709 (552; 911)	126	55.4 (41.1; 74.2)	336 (271; 417)
Sujetos de 9 a 17 años	Endémica Asia-Pacífico	CYD14	615	79.5 (65.9; 96.0)	255 (217; 299)	615	133 (111; 159)	530 (469; 600)	615	77.0 (64.6; 91.8)	289 (253; 331)	615	46.3 (39.8; 53.8)	201 (181; 223)
		CYD23	73	98.8 (54.9; 178)	276 (162; 471)	73	123 (69.4; 217)	490 (333; 721)	73	61.2 (37.5; 100)	457 (320; 651)	73	45.8 (29.1; 72.0)	197 (157; 249)
	Endémica América Latina	CYD15	1301	128 (112; 145)	395 (353; 441)	1301	138 (123; 156)	574 (528; 624)	1301	121 (108; 136)	508 (465; 555)	1301	43.6 (39.6; 48.0)	241 (226; 258)

El límite inferior de cuantificación para los anticuerpos neutralizantes del dengue es 10 (1/dil).

Las regiones endémicas son áreas donde la enfermedad ha estado presente constantemente en la población nativa con brotes o epidemias documentadas.

CYD22: Vietnam; CYD28: Singapur; CYD47: India; CYD14: Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia, Vietnam; CYD23: Tailandia; CYD15: Brasil, Colombia, Honduras, México y Puerto Rico

En todos los grupos etarios de todos los estudios, se observó un aumento en las MGT para cada uno de los cuatro serotipos 28 días después de la tercera inyección de DENG VAXIA® en comparación con el inicio, independientemente de la región, es decir, Asia Pacífico o Latinoamérica.

Las diferencias en la MGT 28 días después de la tercera inyección se observaron dependiendo del estado inmunitario con respecto al dengue¹ antes de la primera inyección, de la edad y de la región. En general:

¹ El estado inmunitario inicial con respecto al dengue (es decir, antes de la primera inyección) medido por PRNT se define como:

- Sujetos con anticuerpos neutralizantes contra al menos un serotipo del dengue cuantificados en la muestra inicial (≥ 10 [1/dil], el límite inferior de cuantificación),

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

- Mientras más altas sean las MGT antes de la primera inyección, más altas serán las MGT 28 días después de la tercera inyección;
- Las MGT 28 días después de la tercera inyección fueron más altas en los sujetos con anticuerpos neutralizantes contra el virus del dengue antes de la primera inyección en comparación con los sujetos sin anticuerpos neutralizantes detectables contra el virus del dengue antes de la primera inyección;
- El estado inmunitario con respecto al dengue antes de la primera inyección es un factor de confusión de la edad: mientras mayor sea el sujeto, mayores serán las MGT antes de la primera inyección y más altas serán las MGT 28 días después de la tercera inyección; es decir, la respuesta inmunitaria en términos de MGT 28 días después de la tercera inyección aumenta con la edad.

Datos sobre la persistencia de anticuerpos a largo plazo

En los sujetos de 9 años en adelante que viven en las regiones donde el dengue es endémico, se observó una disminución del nivel de anticuerpos (MGT) contra los 4 serotipos un año después de la tercera inyección, luego se observó una tendencia a la estabilización en los años posteriores. La disminución de las MGT fue variable dependiendo de la edad y del estado inmunitario de los sujetos contra el dengue antes de la primera inyección. Las MGT a largo plazo para cada serotipo se mantuvieron más altas que las MGT antes de la primera inyección.

Eficacia:

La eficacia de DENG VAXIA[®] se evaluó en 3 estudios de eficacia de asignación aleatoria, de observador ciego, controlados por placebo: un estudio de eficacia de respaldo de fase IIb (CYD23), y dos estudios fundamentales de eficacia a gran escala de fase III realizados en 5 países cada uno, CYD14 en Asia y CYD15 en Latinoamérica.

En los dos estudios fundamentales de fase III, la eficacia se evaluó en un total de 17,230 sujetos de 9 a 16 años que recibieron al menos una inyección de DENG VAXIA[®]: 3,316 sujetos de 9 a 14 años en CYD14 y toda la población del estudio CYD15, es decir, 13,914 sujetos de 9 a 16 años. Se aplicó una variación de ± 20 días para la segunda y tercera inyecciones. Más del 70 % de los sujetos eran inmunes al dengue al inicio.

En los sujetos de 9 a 16 años, la eficacia de DENG VAXIA[®] contra los casos sintomáticos de dengue confirmados virológicamente (DCV) provocados por cualquiera de los 4 serotipos y por cada uno de ellos se demostró en ambos estudios, CYD14 y CYD15, y en el metaanálisis. El período de evaluación se amplió desde la primera inyección hasta el final de la fase activa, es decir, a lo largo de un período de 25 meses después de la primera inyección.

-
- *Sujetos sin anticuerpos neutralizantes contra cualquiera de los 4 serotipos del dengue cuantificados en la muestra inicial (< el límite inferior de cuantificación).*

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

La eficacia de DENG VAXIA[®] contra la ocurrencia de casos graves de DCV y de casos de DCV hospitalizados (es decir, ingreso hospitalario debido a dengue, sin importar la gravedad) también se evaluó. Para los casos de DCV graves, se consideraron dos criterios de valoración; casos de DCV clínicamente graves y casos de DCV que cumplen los criterios de la OMS para la Fiebre Hemorrágica por Dengue (FHD). La eficacia de la vacuna se demostró para estos tres criterios de valoración en ambos estudios y en el metaanálisis.

Los resultados de la eficacia también se evaluaron conforme a covariables, es decir, edad al momento de la primera inyección y estado inmunitario con respecto al dengue antes de la primera inyección. En los sujetos de 9 a 16 años que viven en zonas endémicas, no se observó un efecto significativo de la edad sobre la eficacia de la vacuna (la eficacia de la vacuna contra casos de dengue sintomáticos virológicamente confirmados debido a cualquier serotipo, durante la fase activa fue 61.7%, 95% CI: 52.3, 69.3 para 9 a 11 años de edad y 67.6%, 95% CI: 59.3, 74.3 para 12 a 16 años de edad, basados en los datos de CYD15, respectivamente). La eficacia observada contra los casos de dengue virológicamente confirmados (cualquier serotipo y cualquier intensidad) durante la fase activa fue de 81.9% (IC del 95%: 67.2; 90.0) en los sujetos con infección previa por dengue (es decir, sujetos con anticuerpos neutralizantes contra cualquiera de los 4 serotipos del dengue antes de la vacunación) y de 65.6% (IC del 95%: 60.7; 69.9) en el estudio con población en general (es decir, en todos los sujetos de 9 a 16 años de edad, independientemente de una infección previa por dengue) (ver la Tabla 3).

Los resultados de la eficacia en sujetos de 9 a 16 años se presentan en la Tabla 3 para cada uno de los dos estudios de eficacia de fase III y en el metaanálisis. Los resultados se presentan para toda la fase activa de 25 meses.

TABLA 3. ESTIMACIONES DE LA EFICACIA VACUNAL (EV) EN SUJETOS DE 9 A 16 AÑOS A PARTIR DE UN METAANÁLISIS DE LOS DATOS DE ESTUDIOS DE EFICACIA DE FASE III A LO LARGO DEL PERÍODO DE 25 MESES DESPUÉS DE LA PRIMERA INYECCIÓN

	CYD14 EV % (IC ₉₅ %)	CYD15 EV % (IC ₉₅ %)	CYD14 + CYD15 EV % (IC ₉₅ %)
Cualquier serotipo	67.8 (57.7; 75.6)	64.7 (58.7; 69.8)	65.6 (60.7; 69.9)
Serotipo 1	65.7 (46.6; 78.2)	54.8 (40.2; 65.9)	58.4 (47.7; 66.9)
Serotipo 2	36.8 (-10.1; 63.3)	50.2 (31.8; 63.6)	47.1 (31.3; 59.2)
Serotipo 3	69.5 (31.9; 87.0)	74.2 (63.9; 81.7)	73.6 (64.4; 80.4)
Serotipo 4	87.9 (75.5; 94.6)	80.9 (70.9; 87.7)	83.2 (76.2; 88.2)
Casos de DCV clínicamente graves	90.9 (58.4; 99.0)	95.5 (68.8; 99.9)	93.2 (77.3; 98.0)
FHD que cumple cualquiera de los criterios de la OMS	90.9 (58.4; 99.0)	95.0 (64.9; 99.9)	92.9 (76.1; 97.9)
Casos hospitalizados por DCV	81.6 (60.7; 92.0)	80.3 (64.7; 89.5)	80.8 (70.1; 87.7)
DVC, cualquier serotipo en sujetos con anticuerpos neutralizantes contra el dengue	79.2 (47.2; 92.7)	83.7 (62.2; 93.7)	81.9 (67.2; 90.0)

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

	CYD14 EV % (IC ₉₅ %)	CYD15 EV % (IC ₉₅ %)	CYD14 + CYD15 EV % (IC ₉₅ %)
antes de la vacunación**			
DVC, cualquier serotipo en sujetos sin anticuerpos neutralizantes detectables contra el dengue antes de la vacunación**	61.6 (-21.1; 88.1)	43.2 (-61.6; 80.0)	52.5 (5.9; 76.1)

* La eficacia de DENG VAXIA® se consideró significativa si el límite inferior de su IC del 95 % era mayor que 0.
IC: intervalo de confianza

** Los análisis de la eficacia vacunal según el estado inmunitario contra el dengue y prueba PRNT antes de la primera inyección se realizaron en el subconjunto de inmunogenicidad de 2,000 sujetos por estudio:

- Sujetos con anticuerpos neutralizantes cuantificados (≥ 10 [1/dil], el límite inferior de cuantificación [LLOQ]) contra por lo menos un serotipo del dengue en la muestra al inicio,
- Sujetos con anticuerpos neutralizantes cuantificados ($<$ el límite inferior de cuantificación [LLOQ]) contra cualquiera de los 4 serotipos del dengue en la muestra al inicio.

Datos de la población mexicana en CYD15

Las estimaciones de la Eficacia de la Vacuna (EV) contra los casos de VCD debidos a cualquier serotipo varían entre los países, lo que refleja los diferentes serotipos en circulación y la variabilidad del estado inmunológico de base con respecto al dengue de los sujetos. En México, la estimación de la EV contra los casos de VCD debidos a cualquier serotipo durante toda la fase activa (en el período de 25 meses después de la primera inyección) fue del 31.3 % (IC del 95 %: 1.3; 51.9). En México, los principales serotipos en circulación durante la realización de la fase activa del estudio clínico CYD15, fueron los serotipos 1 y 2. El posible cambio de los serotipos circulantes en este país afectará la EV. Por ejemplo, el cambio hacia la circulación de los serotipos 3 y 4 en este país provocarían una EV más alta como la informada durante los estudios clínicos realizados en otros países.

Vinculación de los datos de eficacia con los individuos de 17 a 45 años en áreas endémicas

Los dos estudios fundamentales de eficacia mostraron que las MGT más altas después de la inyección 3 se asociaban con una mayor protección. Anticipando niveles de anticuerpos neutralizantes similares o más altos después de la tercera inyección en los adultos de áreas endémicas, se espera un nivel de protección similar o más alto después de la tercera inyección de DENG VAXIA® en las personas de 17 a 45 años de áreas endémicas en comparación con la eficacia de la vacuna que se observó en los estudios CYD14 y CYD15.

6.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No se han realizado estudios de farmacocinética con DENG VAXIA®.

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

6.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

No hay datos preclínicos sobre la seguridad.

7.0 DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 LISTA DE ADITIVOS

N/A

7.2 INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, DENG VAXIA[®] no se debe mezclar con ninguna otra vacuna o medicamento inyectable.

7.3 PLAZO DE CADUCIDAD

36 meses.

7.4 CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAJE

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C No congelar.
Protéjase de la luz.

Presentación monodosis

Después de la reconstitución, DENG VAXIA[®] se debe usar inmediatamente.

Sin embargo, los estudios de estabilidad durante el uso han demostrado que la vacuna reconstituida se puede mantener hasta 6 horas a entre 2°C y 8°C (es decir, en un refrigerador) y se debe proteger de la luz.

Presentación multidosis

Después de la reconstitución, DENG VAXIA[®] se debe usar lo más pronto posible.

Cualquier dosis de vacuna restante se debe desechar al final de la sesión de inmunización o en un plazo de 6 horas después de la reconstitución, lo que ocurra primero.

Los frascos ampolla parcialmente usados se deben conservar en refrigeración entre 2°C y 8°C y se deben proteger de la luz.

7.5 PRESENTACIONES

Monodosis

- Caja con 1 frasco ampolla con liofilizado para 1 dosis, 1 jeringa prellenada con 0.5 mL de diluyente para una dosis, 2 agujas e instructivo anexo.

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

- Caja con 10 frascos ampula con liofilizado para 1 dosis cada uno, 10 jeringas prellenadas con 0.5 mL de diluyente para 1 dosis cada una, 20 agujas e instructivo anexo.

Multidosis

- Caja con 5 frascos ampula con liofilizado para 5 dosis cada uno, 5 frascos ampula con 2.5 mL de diluyente para 5 dosis cada uno e instructivo anexo.

7.6 LEYENDAS DE ADVERTENCIA Y PRECAUTORIAS

No se use en embarazo y lactancia.

No se use en menores de 9 años, ni mayores de 45 años.

No se administre por vía intravascular.

No se debe mezclar con ninguna otra vacuna o medicamento inyectable.

La aplicación concomitante de esta vacuna queda a criterio del médico.

Atención fenilcetonúricos, este producto contiene fenilalanina.

No debe ser utilizada después de su fecha de caducidad.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacciones adversas al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

8.0 RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL TITULAR DEL REGISTRO

Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V.

Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial

Ocoyoacac, C.P. 52740, Ocoyoacac, México

9.0 RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL FABRICANTE DEL MEDICAMENTO

Sanofi Pasteur.

Parc Industriel d'Incarville 27100 Val-de-Reuil, Francia.

Fabricante alterno del diluyente en jeringa prellenada:

Sanofi Pasteur.

1541 avenue Marcel Mérieux 69280 Marcy L'Etoile, Francia.

Fabricante alterno del diluyente en jeringa prellenada:

Sanofi Winthrop Industrie.

Boulevard Industriel Zone Industrielle, 76580 Le Trait, Francia.

10.0 RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL ACONDICIONADOR

Sanofi Pasteur.

Parc Industriel d'Incarville 27100 Val-de-Reuil, Francia.

FICHA TÉCNICA DENG VAXIA

11.0 RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL DISTRIBUIDOR

Pharma Frigo, S.A. de C.V.
Calle 5 No. 16, Col. Alce Blanco, C.P. 53370, Naucalpan de Juárez, México.

12.0 NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No. : 401M2015 SSA

13.0 FECHA DE VIGENCIA

08 de diciembre de 2020

14.0 FECHA DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN

16 de octubre de 2018

14.1 NÚMERO DE TRÁMITE ASOCIADO A DICHA ACTUALIZACIÓN

173300415J0210