

Proyecto de prospecto

QDENGAR[®] **VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE** **(ELABORADA CON VIRUS VIVOS, ATENUADOS)**

Polvo y diluyente para solución inyectable

Polvo y diluyente para solución para inyección en jeringa prellenada

Venta Bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Serotipo 1 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 3,3 \log_{10}$ UFP**/dosis

Serotipo 2 del virus del dengue (vivo, atenuado) #: $\geq 2,7 \log_{10}$ UFP**/dosis

Serotipo 3 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,0 \log_{10}$ UFP**/dosis

Serotipo 4 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,5 \log_{10}$ UFP**/dosis

*Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante. Genes de las proteínas de superficie específicas del serotipo, insertados en la estructura genómica del dengue tipo 2

#Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante.

**UFP: unidades formadoras de placa

Excipientes:

Polvo: α , α -Trehalosa, dihidrato; Poloxámero 407; Albúmina de suero humano; Fosfato dihidrógeno de potasio; Fosfato de hidrógeno disódico; Cloruro de potasio y Cloruro de sodio.

Diluyente:

Cloruro de sodio y Agua para inyectable.

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, vacunas virales, código ATC: J07BX04

INDICACIONES

Qdenga[®] está indicada para la prevención de la enfermedad del dengue en personas a partir de los 4 años de edad.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Qdenga[®] contiene virus vivos atenuados del dengue. El principal mecanismo de acción de Qdenga[®] es replicarse localmente y provocar anticuerpos neutralizantes para conferir protección contra la enfermedad del dengue causada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus del dengue. Qdenga[®] activa múltiples brazos del sistema inmunitario, incluidos los anticuerpos de unión, los anticuerpos de fijación del complemento, los anticuerpos funcionales contra la proteína no estructural del dengue 1 (NS1) y las respuestas inmunitarias mediadas por células (CD4+, CD8+ y células asesinas naturales).

Eficacia clínica

La eficacia de la vacuna de Qdenga[®] se evaluó en el estudio DEN-301, un estudio pivotal de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en 5 países de América Latina (Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá) y 3 países de Asia (Sri Lanka, Tailandia,

Filipinas). Un total de 20 099 niños de entre 4 y 16 años de edad fueron aleatorizados (proporción 2:1) para recibir Qdenga® o placebo, independientemente de la infección previa por dengue.

La eficacia de la vacuna se evaluó mediante vigilancia activa a lo largo de todo el estudio. Cualquier paciente con enfermedad febril (definida como fiebre ≥ 38 °C en 2 días cualquiera de 3 días consecutivos) debía acudir al centro del estudio para la evaluación de la fiebre del dengue a cargo del investigador. Se recordó a los sujetos/tutores este requisito al menos una vez a la semana para maximizar la detección de todos los casos de dengue, y garantizar una identificación sólida de la enfermedad febril de etiología del dengue. Los episodios febriles se confirmaron mediante una RT-PCR del dengue cuantitativa y validada para detectar serotipos específicos de este.

Datos de eficacia clínica para sujetos de 4 a 16 años de edad

Los resultados de eficacia de la vacuna (VE), según el criterio de valoración principal (fiebre por dengue confirmado virológicamente de 30 días a 12 meses después de la segunda vacunación) se muestran en la **Tabla 1**. El promedio de edad de la población del ensayo, según el protocolo, fue de 9.6 años (desviación estándar de 3.5 años), con 12.7 % de los sujetos en los grupos etarios de 4-5 años, 55.2 % en los de 6-11 años y 32.1 % en los de 12-16 años. De estos, el 46.5 % eran de Asia y el 53.5 % de América Latina; el 49.5 % eran mujeres y el 50.5 % eran hombres. Se evaluó el estado serológico del dengue al inicio (antes de la primera dosis) en todos los sujetos mediante la prueba de micro neutralización (MNT50) para evaluar la eficacia de la vacuna (VE) respecto del estado serológico inicial. La tasa inicial de seronegatividad para el dengue en la población general según el protocolo fue de 27,7 %.

Tabla 1: Eficacia de la vacuna en la prevención de la fiebre del dengue confirmado virológicamente causada por cualquier serotipo de 30 días a 12 meses después de la segunda vacunación en el estudio DEN-301 (conjunto según protocolo)^a

	Qdenga® N = 12 700^b	Placebo N = 6316^b
Fiebre del VCD, n (%)	61 (0,5)	149 (2,4)
Eficacia de la vacuna (intervalo de confianza del 95 %) (%)	80,2 (73,3, 85,3)	
Valor p	<0,001	

CI: intervalo de confianza; n: número de pacientes con fiebre; VCD: dengue confirmado virológicamente.

^a El análisis principal de los datos de eficacia se basó en el conjunto según el protocolo, que constó de todos los sujetos aleatorizados que no tuvieron incumplimientos del protocolo importantes, incluido el no haber recibido ambas dosis de la asignación correcta de Qdenga® o de placebo.

^b Número de sujetos evaluados.

Los resultados de la eficacia de la vacuna de acuerdo con los criterios de valoración secundarios, la prevención de hospitalización por fiebre por dengue confirmado virológicamente, la prevención de fiebre por dengue confirmado virológicamente mediante el estado serológico, mediante serotipo y la prevención de fiebre grave por dengue confirmado virológicamente se muestran en **Tabla 2**. Para la fiebre del dengue confirmado virológicamente grave, se consideraron dos tipos de criterios de valoración: casos de dengue confirmado virológicamente clínicamente graves y casos de dengue confirmado virológicamente que cumplían los criterios de 1997 de la OMS para la fiebre hemorrágica del dengue (DHF). Los criterios utilizados en el estudio DEN-301 para la evaluación de la gravedad del VCD por parte de un “Comité de adjudicación de gravedad en casos de dengue” (DCAC) independiente, se basaron en los lineamientos de la OMS de 2009. El DCAC evaluó todos los casos de hospitalización debida a VCD mediante el uso de criterios predefinidos que incluyeron una evaluación de anomalías de sangrado, extravasación de plasma, función hepática, función renal, función cardíaca, sistema nervioso central y casos de shock. En el estudio DEN-301, se identificaron casos de VCD que reunieron los criterios de DHF de la OMS de

1997 mediante el uso de un algoritmo programado, es decir, sin aplicar el criterio médico. En términos generales, los criterios incluyeron la presencia de fiebre durante 2 a 7 días, tendencias hemorrágicas, trombocitopenia y evidencias de extravasación de plasma.

Tabla 2: Eficacia de la vacuna en la prevención de la hospitalización debido a la fiebre por VCD, en la prevención de la fiebre por VCD mediante el serotipo del dengue, en la prevención de la fiebre por VCD según el estado serológico basal del dengue y en la prevención de formas graves de dengue de 30 días a 18 meses después de la segunda vacunación en el estudio DEN-301 (conjunto según protocolo)

	Qdenga® N = 12 700 ^a	Placebo N = 6316 ^a	VE (CI del 95 %)
VE en la prevención de hospitalizaciones debidas a la fiebre^b por VCD, n (%)			
Hospitalizaciones debidas a la fiebre por VCD ^c	13 (0,1)	66 (1,0)	90,4 (82,6, 94,7) ^d
VE en la prevención de la fiebre por VCD por serotipo de dengue, n (%)			
Fiebre por VCD causada por el DENV-1	38 (0,3)	62 (1,0)	69,8 (54,8, 79,9)
Fiebre por VCD causada por el DENV-2	8 (<0,1)	80 (1,3)	95,1 (89,9, 97,6)
Fiebre por VCD causada por el DENV-3	63 (0,5)	60 (0,9)	48,9 (27,2, 64,1)
Fiebre por VCD causada por el DENV-4	5 (<0,1)	5 (<0,1)	51,0 (-69,4, 85,8)
VE en la prevención de la fiebre por VCD según el estado serológico basal del dengue, n (%)			
Fiebre por VCD en todos los sujetos	114 (0,9)	206 (3,3)	73,3 (66,5, 78,8)
Fiebre por VCD en el momento basal en sujetos seropositivo	75 (0,8)	150 (3,3)	76,1 (68,5, 81,9)
Fiebre por VCD en el inicio en sujetos seronegativo	39 (1,1)	56 (3,2)	66,2 (49,1, 77,5)
VE en la prevención de la DHF por serotipo de dengue, n (%)			
General	2 (<0,1)	7 (0,1)	85,9 (31,9, 97,1)
VE en la prevención del dengue grave inducido por cualquier serotipo de dengue, n (%)			
General	2 (<0,1)	1 (<0,1)	2,3 (-977,5, 91,1)

VE: eficacia de la vacuna; CI: intervalo de confianza; n: número de pacientes; VCD: dengue confirmado virológicamente; DENV: serotipo del virus del dengue;

^a Número de sujetos evaluados.

^b Criterio de valoración secundario clave.

^c La mayoría de los casos observados se debieron a DENV-2 (0 casos en el brazo de Qdenga® y 46 casos en el brazo de placebo)

^d Valor de p <0,001.

Se observó inicio rápido de la protección con una eficacia de la vacuna de 81,1 % (intervalo de confianza del 95 %: 64,1 %, 90,0 %) contra la fiebre por dengue confirmado virológicamente causada por todos los serotipos combinados de la primera vacunación hasta la segunda vacunación.

Protección a largo plazo

En el estudio DEN-301, se realizaron varios análisis exploratorios para estimar la protección a largo plazo desde la primera dosis hasta 4.5 años después de la segunda dosis (**Tabla 3**).

Tabla 3: Eficacia de la vacuna para prevenir la fiebre por VCD y la hospitalización en general, según el estado serológico inicial del dengue, y contra serotipos individuales según el estado serológico inicial desde la primera dosis hasta 54 meses después de la segunda dosis en el estudio DEN-301 (Conjunto de seguridad)

	Qdenga® n/N	Placebo n/N	VE (95% CI) en la prevención de la fiebre por VCD ^a	Qdenga® n/N	Placebo n/N	VE (95% CI) en la prevención de la Hospitalización por Fiebre de VCD ^a
General	442/13380	547/6687	61.2 (56.0, 65.8)	46/13380	142/6687	84.1 (77.8, 88.6)
Seronegativo inicial, N=5,546						
Cualquier serotipo	147/3714	153/1832	53.5 (41.6, 62.9)	17/3714	41/1832	79.3 (63.5, 88.2)
DENV-1	89/3714	79/1832	45.4 (26.1, 59.7)	6/3714	14/1832	78.4 (43.9, 91.7)
DENV-2	14/3714	58/1832	88.1 (78.6, 93.3)	0/3714	23/1832	100 (88.5, 100) ^b
DENV-3	36/3714	16/1832	-15.5 (-108.2, 35.9)	11/3714	3/1832	-87.9 (-573.4, 47.6)
DENV-4	12/3714	3/1832	-105.6 (-628.7, 42.0)	0/3714	1/1832	NP ^c
Seropositivo inicial, N=14,517						
Cualquier serotipo	295/9663	394/4854	64.2 (58.4, 69.2)	29/9663	101/4854	85.9 (78.7, 90.7)
DENV-1	133/9663	151/4854	56.1 (44.6, 65.2)	16/9663	24/4854	66.8 (37.4, 82.3)
DENV-2	54/9663	135/4854	80.4 (73.1, 85.7)	5/9663	59/4854	95.8 (89.6, 98.3)
DENV-3	96/9663	97/4854	52.3 (36.7, 64.0)	8/9663	15/4854	74.0 (38.6, 89.0)
DENV-4	12/9663	20/4854	70.6 (39.9, 85.6)	0/9663	3/4854	NP ^c

VE: eficacia de la vacuna; CI: intervalo de confianza; VCD: dengue confirmado virológicamente n: número de pacientes; N: número de pacientes evaluados; NP: no provisto

^a Análisis exploratorios; el estudio no fue potenciado ni diseñado para demostrar una diferencia entre la vacuna y el grupo placebo

^b Aproximado utilizando un CI del 95 % unilateral

^c No se proporcionó la estimación de VE ya que se observaron menos de 6 casos, tanto para TDV como para placebo.

Además, la eficacia de la vacuna en la prevención de la fiebre hemorrágica del dengue causada por cualquier serotipo fue de 70.0 % (CI 95 %: 31.5 %, 86.9 %) y en la prevención de los casos clínicamente grave de dengue confirmado virológicamente causados por cualquier serotipo fue de 70,2 % (CI 95 %: - 24,7 %, 92,9 %).

Se demostró la VE en la prevención del VCD de los cuatro serotipos, en sujetos seropositivos al dengue al inicio. En los sujetos seronegativos al inicio, se demostró la VE para el DENV-1 y el DENV-2, pero no se sugirió para el DENV-3 y no se pudo demostrar para el DENV-4 debido a la menor incidencia de casos (**Tabla 3**).

Se realizó un análisis año a año hasta cuatro años y medio después de la segunda dosis (**Tabla 4**).

Tabla 4. Eficacia de la vacuna en la prevención de la fiebre por VCD y la hospitalización en general

y por estado serológico inicial del dengue a intervalos anuales, 30 días después de la segunda dosis en el estudio DEN-301 (conjunto según el protocolo)

		VE (IC del 95 %) en la prevención de la fiebre por VCD N^a = 19,021	VE (CI del 95 %) en la prevención de hospitalizaciones debidas a fiebre por VCD N^a = 19,021
Año 1 ^b	Total	80.2 (73.3, 85.3)	95.4 (88.4, 98.2)
	Por estado serológico inicial del dengue		
	Seropositivo	82.2 (74.5, 87.6)	94.4 (84.4, 98.0)
	Seronegativo	74.9 (57.0, 85.4)	97.2 (79.1, 99.6)
Año 2 ^c	Total	56.2 (42.3, 66.8)	76.2 (50.8, 88.4)
	Por estado serológico inicial del dengue		
	Seropositivo	60.3 (44.7, 71.5)	85.2 (59.6, 94.6)
	Seronegativo	45.3 (9.9, 66.8)	51.4 (-50.7, 84.3)
Año 3 ^d	Total	45.0 (32.9, 55.0)	70.8 (49.6, 83.0)
	Por estado serológico inicial del dengue		
	Seropositivo	48.7 (34.8, 59.6)	78.4 (57.1, 89.1)
	Seronegativo	35.5 (7.4, 55.1)	45.0 (-42.6, 78.8)
Año 4 ^e	Total	68.8 (41.4, 76.4)	96.4 (72.2, 99.5)
	Por estado serológico inicial del dengue		
	Seropositivo	64.1 (37.4, 79.4)	94.0 (52.2, 99.3)
	Seronegativo	60.2 (11.1, 82.1)	NP ^f

VE: eficacia de la vacuna, CI: intervalo de confianza, VCD: dengue virológicamente confirmado, NP: No provisto, N: número total de sujetos en el conjunto por análisis;

^a número de sujetos evaluados en cada año es diferente.

^b Año 1 se refiere a 11 meses a partir de 30 días después de la segunda dosis.

^c Año 2 se refiere a 13 a 24 meses después de la segunda dosis.

^d Año 3 se refiere a 25 a 36 meses después de la segunda dosis.

^e Año 4 se refiere a 37 a 48 meses después de la segunda dosis.

^f VE estimación no proporcionada ya que se observaron menos de 6 casos, tanto para TDV como para placebo.

Eficacia clínica en sujetos a partir de 17 años de edad

No se ha realizado ningún estudio de eficacia clínica en sujetos de 17 años o más. La eficacia de Qdenga® en sujetos de 17 años en adelante se infiere a partir de la eficacia clínica en sujetos de 4 a 16 años de edad, mediante extrapolación de los datos de inmunogenicidad (consulte a continuación).

Inmunogenicidad

En ausencia de correlaciones de protección contra el dengue, la relevancia clínica de los datos de inmunogenicidad aún está por comprenderse completamente.

Datos de inmunogenicidad para sujetos de 4 a 16 años de edad en zonas endémicas

Los títulos medios geométricos (GMTs - Geometric Mean Titres) según el estado serológico basal del dengue en sujetos de 4 a 16 años de edad en el estudio DEN-301 se muestra en la **Tabla 5**.

Tabla 5: Inmunogenicidad según el estado serológico basal del dengue en el estudio DEN-301 (conjunto según protocolo establecido para inmunogenicidad)^a

	Seropositivo inicial		Seronegativo inicial	
	Antes de la vacunación N=1816*	1 mes después de la 2 ^a dosis N=1621	Antes de la vacunación N=702	1 mes después de la 2. ^a dosis N=641
DENV-1 GMT CI del 95 %	411,3 (366,0, 462,2)	2115,2 (1957,0, 2286,3)	5,0 NE**	184.2 (168,6, 201,3)
DENV-2 GMT CI del 95 %	753,1 (681,0, 832,8)	4897,4 (4645,8, 5162,5)	5,0 NE**	1729.9 (1613,7, 1854,6)
DENV-3 GMT CI del 95 %	357,7 (321,3, 398,3)	1761,0 (1645,9, 1884,1)	5,0 NE**	228.0 (211,6, 245,7)
DENV-4 GMT CI del 95 %	218,4 (198,1, 240,8)	1129,4 (1066,3, 1196,2)	5,0 NE**	143.9 (133,6, 155,1)

N=número de sujetos evaluados; DEN-V: virus del dengue; GMT: valoración media geométrica; CI: intervalo de confianza
NE: no estimado

^a El subconjunto de inmunogenicidad fue un subconjunto de sujetos seleccionados al azar, y el conjunto según el protocolo para inmunogenicidad fue el conjunto de sujetos de ese subconjunto que también pertenecen al conjunto según el protocolo.

* Para DENV-2 y DENV-3: N=1815

** Todos los sujetos tuvieron valores de GMT por debajo del LLOD (10), por lo que se informaron como 5 sin valores de CI

Datos de inmunogenicidad para sujetos de 18 a 60 años de edad en áreas no endémicas

La inmunogenicidad de Qdenga® en adultos de 18 a 60 años de edad se evaluó en el estudio DEN-304, un estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en un país no endémico (EE. UU.). La GMT posterior a la segunda dosis de Qdenga® se muestra en la **Tabla 6**.

Tabla 6: GMT de los anticuerpos neutralizantes del dengue del estudio DEN-304 (conjunto según protocolo)

	Seropositivo inicial*		Seronegativo inicial*	
	Antes de la vacunación N=68	1 mes después de la 2. ^a dosis N=67	Antes de la vacunación N=379	1 mes después de la 2. ^a dosis N=367
DENV-1 GMT CI del 95 %	13,9 (9,5, 20,4)	365,1 (233,0, 572,1)	5,0 NE**	268,1 (226,3, 317,8)
DENV-2 GMT CI del 95 %	31,8 (22,5, 44,8)	3098,0 (2233,4, 4297,2)	5,0 NE**	2956,9 (2635,9, 3316,9)
DENV-3 GMT CI del 95 %	7,4 (5,7, 9,6)	185,7 (129,0, 267,1)	5,0 NE**	128,9 (112,4, 147,8)
DENV-4 GMT CI del 95 %	7,4 (5,5, 9,9)	229,6 (150,0, 351,3)	5,0 NE**	137,4 (121,9, 155,0)

N=número de sujetos evaluados; DENV: virus del dengue; GMT: valoración media geométrica; CI: intervalo de confianza
NE: no estimado

*Datos agrupados de la vacuna tetravalente contra el dengue, lotes 1, 2 y 3

** Todos los sujetos tuvieron valores GMT por debajo de LLOD (10), por lo que se informaron como 5 sin valores de intervalo de confianza

La transición de la eficacia se basa en los datos de inmunogenicidad y los resultados de un análisis de no inferioridad, en el que se comparan las GMT después de la vacunación en las poblaciones seronegativas al inicio del dengue de DEN-301 y DEN-304 (**Tabla 7**). Se espera la protección contra la enfermedad del dengue en adultos, aunque se desconoce la magnitud real de la eficacia en niños y adolescentes.

Tabla 7: Relaciones de GMT entre los sujetos seronegativos al dengue al inicio en DEN-301 (4-16 años) y DEN-304 (18-60 años) (conjunto según el protocolo para inmunogenicidad)

Relación de GMT* (CI del 95 %)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1 mes después de la 2. ^a dosis	0,69 (0,58, 0,82)	0,59 (0,52, 0,66)	1,77 (1,53, 2,04)	1,05 (0,92, 1,20)
6 meses después de la 2. ^a dosis	0,62 (0,51, 0,76)	0,66 (0,57, 0,76)	0,98 (0,84, 1,14)	1,01 (0,86, 1,18)

DENV: virus del dengue; GMT: valoración media geométrica; CI: intervalo de confianza; m: mes(es)

*No inferioridad: límite superior del CI del 95 % menor de 2,0.

Persistencia a largo plazo de los anticuerpos

La persistencia de anticuerpos neutralizantes a largo plazo se demostró en el estudio DEN-301, y los títulos permanecieron muy por encima de los niveles de los cuatro serotipos antes de la vacunación, hasta 51 meses después de la primera dosis.

Coadministración con vacuna contra el VPH (virus del papiloma humano)

En el estudio DEN-308, en el que participaron aproximadamente 300 sujetos de 9 a 14 años de edad que recibieron Qdenga® concomitantemente con una vacuna 9-valente contra el VPH, no hubo ningún efecto sobre la respuesta inmunitaria a la vacuna contra el VPH. El estudio solo evaluó la administración conjunta

de las primeras dosis de Qdenga® y la vacuna 9-valente contra el VPH. La no inferioridad de la respuesta inmunitaria de Qdenga®, cuando Qdenga® y la vacuna 9-valente contra el VPH se administraron conjuntamente, no se ha evaluado directamente en el estudio. En la población del estudio seronegativa para dengue, las respuestas de anticuerpos contra el dengue después de la administración conjunta estuvieron en el mismo rango que las observadas en el estudio de fase 3 (DEN-301), donde se demostró eficacia contra el VCD y las hospitalizaciones por VCD.

Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Qdenga®

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de seguridad no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos sobre la base de estudios convencionales de dosis única, tolerancia local, toxicidad de dosis repetidas y toxicidad en la reproducción y el desarrollo. En un estudio de distribución y diseminación, no hubo diseminación de ARN de Qdenga® en las heces y la orina, lo que confirma un bajo riesgo de diseminación de la vacuna al medio ambiente o transmisión de los vacunados. Un estudio de neurovirulencia muestra que Qdenga® no es neurotóxico.

Aunque no se identificó ningún peligro relevante, la relevancia de los estudios de toxicidad para la reproducción es limitada, ya que los conejos no son tolerantes a la infección por el virus del dengue.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Personas a partir de los 4 años de edad

Qdenga® debe administrarse como una dosis de 0,5 ml en un cronograma de dos dosis (0 y 3 meses). No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo.

Otra población pediátrica (niños de <4 años de edad)

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Qdenga® en niños menores de 4 años. Los datos disponibles actualmente se describen en la sección “*Reacciones adversas*”, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre una posología.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de dosis en personas de edad avanzada ≥ 60 años (ver sección “*Advertencias y precauciones*”).

Modo de administración

Tras la reconstitución completa de la vacuna liofilizada con diluyente, Qdenga® **se debe administrar por vía subcutánea (SC)** preferiblemente en la parte superior del brazo en la región del deltoides.

Qdenga® no debe inyectarse por vía intravascular, por vía intradérmica ni intramuscular.

La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas u otros medicamentos parenterales.

Instrucciones de uso

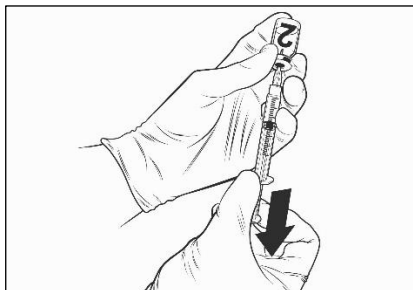
Instrucciones para la reconstitución de la vacuna con el diluyente presentado en el vial

Qdenga® es una vacuna de 2 componentes que consiste en un vial que contiene una vacuna liofilizada y un vial que contiene diluyente. La vacuna liofilizada debe reconstituirse con diluyente antes de su administración.

Utilice solo jeringas estériles para la reconstitución y la inyección de Qdenga®. Qdenga® no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa.

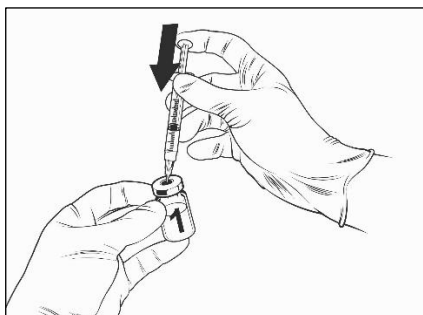
Para reconstituir Qdenga®, utilice sólo el diluyente (solución de cloruro de sodio al 0.22 %) suministrado con la vacuna, pues no contiene conservadores ni otras sustancias antivirales. Debe evitarse el contacto con conservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales, ya que pueden inactivar la vacuna.

Saque los viales de la vacuna y de diluyente de la heladera



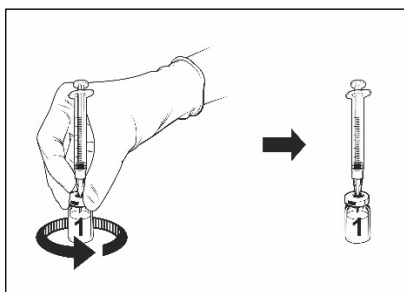
Vial de diluyente

- Quite las tapas de ambos viales y limpie la superficie de los tapones de los viales utilizando una gasa estéril con alcohol.
- Acople una aguja estéril a una jeringa estéril de 1 ml e introduzca la aguja en el vial de diluyente. Se recomienda una aguja calibre 23G.
- Presione lentamente el émbolo hacia abajo.
- Ponga el vial boca abajo, extraiga todo el contenido del vial y continúe tirando del émbolo hasta alcanzar los 0,75 ml. Se debe ver una burbuja dentro de la jeringa.
- Invierta la jeringa para llevar la burbuja hacia el émbolo.



Vial de vacuna liofilizada

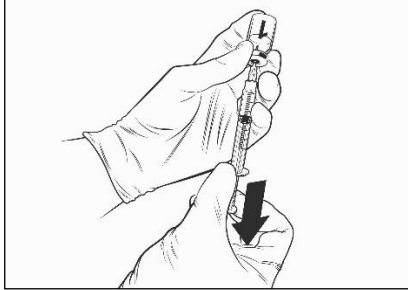
- Introduzca la aguja del ensamblaje de la jeringa en el vial de la vacuna liofilizada.
- Dirija el flujo del diluyente hacia el lateral del vial mientras presiona lentamente el émbolo para reducir la probabilidad de que se formen burbujas.



Vacuna reconstituida

- Suelte el dedo del émbolo y, sosteniendo el ensamblaje sobre una superficie plana, haga girar suavemente el vial en ambas direcciones con el ensamblaje de aguja y jeringa adjunto.
- NO AGITE. Puede formarse espuma y burbujas en el producto reconstituido.
- Deje reposar el ensamblaje de vial y jeringa durante un rato hasta que la solución se vuelva transparente. Esto tarda unos 30 a 60 segundos.

Tras la reconstitución, la solución resultante debe ser transparente, incolora a amarillo pálido y libre de partículas extrañas. Deseche la vacuna si contiene partículas y/o si cambió de color.



Vacuna reconstituida

- Extraiga todo el volumen de la solución de Qdenga® reconstituida con la misma jeringa, hasta que aparezca una burbuja de aire en la jeringa.
- Retire el ensamblaje de jeringa de aguja del vial.
- Sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, golpee suavemente el costado de la jeringa para llevar la burbuja de aire a la parte superior, deseche la aguja adjunta y reemplácela con una nueva aguja estéril, expulse la burbuja de aire hasta que una pequeña gota del líquido se forme en la parte superior de la aguja. La aguja recomendada es de calibre 25G de 16 mm.
- Qdenga® está lista para su administración mediante inyección subcutánea.

Después de la reconstitución, Qdenga® debe administrarse inmediatamente. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso por 2 horas a temperatura ambiente (de hasta 32.5 °C) desde el momento de la reconstitución del vial de vacuna. Después de ese periodo, la vacuna debe desecharse. No la regrese a la heladera. Desde un punto de vista microbiológico, Qdenga® debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

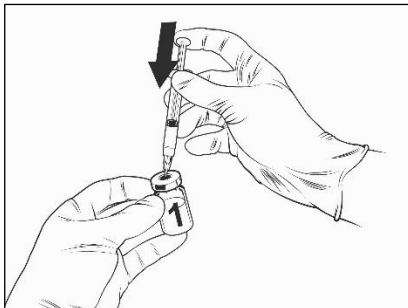
Instrucciones para la reconstitución de la vacuna con diluyente presente en la jeringa prellenada

Qdenga® es una vacuna de 2 componentes que consiste en un vial que contiene una vacuna liofilizada y diluyente proporcionado en la jeringa prellenada. La vacuna liofilizada debe reconstituirse con diluyente antes de su administración.

Qdenga® no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa.

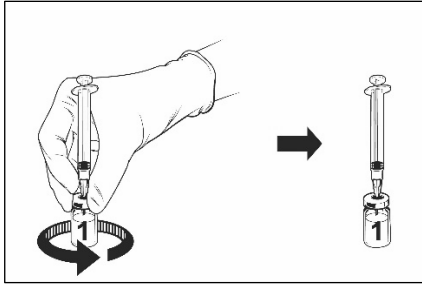
Para reconstituir Qdenga®, utilice sólo el solvente (solución de cloruro de sodio al 0.22 %) que viene en la jeringa prellenada suministrada con la vacuna, ya que no contiene conservantes ni sustancias antivirales. Debe evitarse el contacto con conservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales, ya que pueden inactivar la vacuna.

Saque el vial de vacuna y la jeringa prellenada de diluyente de la heladera



Vial de vacuna liofilizada

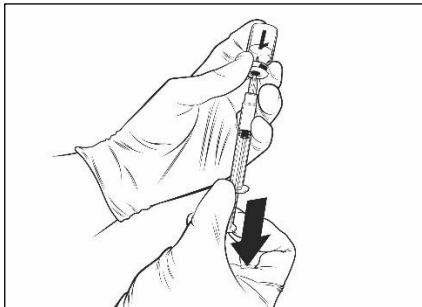
- Retire el tapón del vial de la vacuna y limpie la superficie del tapón de la parte superior del vial con una gasa con alcohol.
- Conecte una aguja estéril en la jeringa prellenada e inserte la aguja en el vial de la vacuna. Se recomienda una aguja calibre 23G.
- Dirija el flujo del diluyente hacia el costado del vial mientras presiona lentamente el émbolo, para reducir la posibilidad de que se formen burbujas.



Vacuna reconstituida

- Suelte el dedo del émbolo y, sosteniendo el ensamblaje sobre una superficie plana, haga girar suavemente el vial en ambas direcciones con el ensamblaje de aguja y jeringa adjunto.
- **NO AGITE.** Puede formarse espuma y burbujas en el producto reconstituido.
- Deje reposar el conjunto de vial y jeringa por un rato, hasta que la solución se vuelva transparente. Esto tarda entre 30 a 60 segundos.

Tras la reconstitución, la solución resultante debe ser transparente, incolora a amarillo pálido y libre de partículas extrañas. Deseche la vacuna si hay presencia de partículas y/o si cambió de color.



Vacuna reconstituida

- Extraiga todo el volumen de la solución de Qdenga® reconstituida con la misma jeringa, hasta que aparezca una burbuja de aire en la jeringa.
- Retire el ensamblaje de jeringa de aguja del vial.
- Sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, golpee suavemente el costado de la jeringa para llevar la burbuja de aire a la parte superior, deseche la aguja adjunta y reemplácela con una nueva aguja estéril, expulse la burbuja de aire hasta que una pequeña gota del líquido se forme en la parte superior de la aguja. La aguja recomendada es de calibre 25G de 16 mm.
- Qdenga® está lista para la administración mediante inyección subcutánea.

Qdenga® debe administrarse inmediatamente después de la reconstitución. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 2 horas a temperatura ambiente (de hasta 32.5 °C) desde el momento de la reconstitución del vial de la vacuna. Después de ese periodo, la vacuna debe desecharse. No la regrese a la heladera. Desde un punto de vista microbiológico, Qdenga® debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes o hipersensibilidad a una dosis previa de Qdenga®
- Las personas con inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluidas las que reciben terapias inmunosupresoras como dosis altas de corticosteroides sistémicos (p. ej., 20 mg/día o 2 mg/kg/día de prednisona durante 2 semanas o más) dentro de las 4 semanas anteriores a la vacunación, o cualquier otro medicamento con propiedades inmunosupresoras conocidas, incluida la quimioterapia. El tiempo para evitar la vacunación después del tratamiento inmunosupresor debe considerarse de forma individual.
- Personas con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sintomática o con infección por VIH asintomática cuando se acompaña de evidencia de función inmunológica deteriorada
- Mujeres embarazadas y en periodo de lactancia (*ver la sección "Embarazo y Lactancia – Advertencias y Precauciones"*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se deberá registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Recomendaciones generales

Anafilaxia

Se han reportado casos de anafilaxia en individuos que han recibido Qdenga®. Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico adecuado y la supervisión deben estar siempre disponibles en caso de una reacción anafiláctica poco común después de la administración de la vacuna.

Revisión de la historia clínica

La vacunación debe ser precedida por una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a la vacunación previa y las posibles reacciones a la hipersensibilidad que ocurrieron después de la vacunación).

Enfermedad concomitante

La vacunación con Qdenga® debe posponerse en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe provocar un aplazamiento de la vacunación.

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

Es posible que no se obtenga una respuesta inmunológica de protección con Qdenga® en todos los vacunados contra todos los serotipos del virus del dengue y puede disminuir con el tiempo (ver sección "*Propiedades farmacodinámicas*"). Actualmente, se desconoce si una falta de protección podría provocar una mayor gravedad de dengue. Se recomienda continuar con las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquitos después de la vacunación. Las personas deben buscar atención médica si desarrollan síntomas de dengue o signos de advertencia de dengue.

No existen datos sobre el uso de Qdenga® en sujetos mayores de 60 años y los datos son limitados en pacientes con afecciones médicas crónicas.

Reacciones relacionadas con la ansiedad

Las reacciones relacionadas con la ansiedad, incluyendo las reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés pueden ocurrir en asociación con la vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección de aguja. Es importante que se tomen precauciones para evitar lesiones por desmayos.

Mujeres en edad fértil

Al igual que con otras vacunas vivas atenuadas, las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación (ver sección "*Fertilidad, embarazo y lactancia – Contraindicaciones*").

Otros

Qdenga® no debe administrarse mediante inyección intravascular, intradérmica o intramuscular en ninguna circunstancia.

Excipientes

Qdenga® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está esencialmente "libre de sodio".

Qdenga® contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis, es decir, está esencialmente "libre de potasio".

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otras vacunas o productos medicinales, excepto el diluyente proporcionado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación. Se debe aconsejar a las mujeres que tengan intención de quedarse embarazadas que retrasen la vacunación (*ver sección “Advertencias y precauciones y Contraindicaciones”*).

Embarazo

Los estudios con animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva (*ver sección “Datos preclínicos de seguridad”*).

Existe una cantidad limitada de datos del uso de Qdenga® en mujeres embarazadas. Estos datos no son suficientes para concluir sobre la ausencia de potenciales efectos de Qdenga® sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto y el desarrollo posnatal.

Qdenga® es una vacuna viva atenuada, por lo que Qdenga® está contraindicado durante el embarazo (*ver sección “Contraindicaciones”*).

Lactancia

Se desconoce si Qdenga® se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

Qdenga® está contraindicada durante la lactancia (*ver sección “Contraindicaciones”*).

Fertilidad

Los estudios con animales son insuficientes con respecto a la fertilidad femenina (*ver sección “Datos preclínicos de seguridad”*).

No se han realizado estudios específicos sobre la fertilidad en humanos.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Para los pacientes en tratamiento con inmunoglobulinas o hemoderivados que contengan inmunoglobulinas, como sangre o plasma, se recomienda esperar al menos 6 semanas, y preferiblemente 3 meses, tras finalizar el tratamiento antes de administrar Qdenga® para evitar la neutralización de los virus atenuados contenidos en la vacuna.

Qdenga® no debe administrarse a sujetos que reciban terapias inmunosupresoras como dosis altas de corticosteroides sistémicos dentro de las 4 semanas anteriores a la vacunación o cualquier otro medicamento con propiedades inmunosupresoras conocidas, incluida la quimioterapia (*ver sección “Contraindicaciones”*). El tiempo para evitar la vacunación después del tratamiento inmunosupresor debe considerarse de forma individual.

Uso con otras vacunas

Si Qdenga® se administrará al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deben administrarse en diferentes lugares de inyección.

Qdenga® puede administrarse de manera concomitante con una vacuna contra la hepatitis A. La coadministración se ha estudiado en adultos.

Qdenga® se puede administrar de forma concomitante con una vacuna contra la fiebre amarilla. En un estudio clínico en el que participaron 300 sujetos que recibieron Qdenga® de forma concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla 17D, no hubo ningún efecto sobre la tasa de seroprotección de la fiebre amarilla. Las respuestas de anticuerpos contra el dengue disminuyeron tras la administración

concomitante de Qdenga® y la vacuna contra la fiebre amarilla 17D. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Qdenga® puede administrarse concomitantemente con una vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Qdenga® tiene una influencia mínima sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos, las reacciones notificadas con más frecuencia en sujetos de entre 4 y 60 años de edad fueron dolor en el lugar de la inyección (50 %), dolor de cabeza (35 %), mialgia (31 %), eritema en el lugar de la inyección (27%), malestar general (24 %), astenia (20 %) y fiebre (11%).

Estas reacciones adversas generalmente ocurrieron dentro de los 2 días posteriores a la inyección, fueron de gravedad leve a moderada, tuvieron una duración corta (1 a 3 días) y fueron menos frecuentes después de la segunda inyección de Qdenga® que después de la primera inyección.

Viremia de la vacuna

En el estudio clínico DEN-205, se observó viremia de vacuna transitoria después de la vacunación con la vacuna tetravalente contra el dengue (TDV) en el 49% de los participantes del estudio que no habían sido infectados con dengue antes y en el 16% de los participantes del estudio que habían sido infectados con dengue antes. La viremia por lo general comenzó en la segunda semana después de la primera inyección y tuvo una duración media de 4 días. La viremia vacunal se asoció con síntomas transitorios, de leves a moderados, como dolor de cabeza, artralgia, mialgia y sarpullido en algunos sujetos que también puede ocurrir con el dengue. La viremia por la vacuna se detecta en raras ocasiones después de la segunda dosis.

Las pruebas diagnósticas de dengue pueden ser positivas durante la viremia de la vacuna y no pueden utilizarse para distinguir la viremia de la vacuna de la infección por dengue de tipo salvaje.

Tabla tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a Qdenga® obtenidas de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la autorización, se muestran en tablas a continuación (**Tabla 10**).

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos generados en estudios clínicos controlados con placebo y en la experiencia posterior a la autorización. El análisis agrupado de los estudios clínicos incluyó datos de 14.627 participantes del estudio de 4 a 60 años (13.839 niños y 788 adultos) quienes han sido vacunados con TDV. Esto incluyó un subconjunto de reactividad de 3.830 participantes (3.042 niños y 788 adultos).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Infrecuentes ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); Muy infrecuentes ($< 1/10\ 000$) y Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Tabla 10: Reacciones adversas a partir de estudios clínicos (de 4 a 60 años de edad) y experiencia posterior a la autorización (4 años o más)

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
-------------------------------------	------------	---------------------

Infecciones e infestaciones	Muy Frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior ^a
	Frecuentes	Nasofaringitis Faringoamigdalitis ^b
	Poco frecuentes	Bronquitis Rinitis
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Muy Infrecuentes	Trombocitopenia ^c
Trastornos del sistema inmunitario	No se conoce	Reacción anafiláctica, incluido el shock anafiláctico ^c
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^d
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad ^d
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza Somnolencia ^d
	Poco frecuentes	Mareos
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Dolor ocular ^c
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Diarrea Náuseas Dolor abdominal Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea ^e Prurito ^f Urticaria
	Infrecuente	Petequia ^c
	Muy Infrecuentes	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección Eritema en el lugar de la inyección Malestar Astenia Fiebre
	Frecuentes	Hinchazón en el lugar de la inyección Hematomas en el lugar de la inyección ^f Prurito en el lugar de la inyección ^f Enfermedad similar a la gripe
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección ^f Fatiga ^f Cambio de color en el lugar de la inyección ^f

^a Incluye infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior

^b Incluye faringoamigdalitis y amigdalitis

^c Reacción adversa observada después de la autorización

^d Recolectado en niños menores de 6 años de edad en estudios clínicos

^e Incluye erupción, erupción vírica, erupción maculopapular, erupción pruriginosa

^f Reportado en adultos en estudios clínicos

Población pediátrica

Datos pediátricos en sujetos de 4 a 17 años de edad

Se dispone de datos de seguridad agrupados de estudios clínicos para 13839 niños (9210 de 4 a 11 años y 4629 de 12 a 17 años). Esto incluye los datos de reactogenicidad recogidos en 3042 niños (1865 de 4 a 11 años y 1177 de 12 a 17 años).

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños coincidieron en gran medida con las de los adultos. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en niños que en adultos fueron fiebre (11 frente a 3%), infección del tracto respiratorio superior (11 frente a 3%), nasofaringitis (6 frente a 0,6%), faringitis (2 frente a 0,3%) y enfermedades similares a la gripe (1 frente a 0,1%). Las reacciones adversas reportadas con menos frecuencia en niños que en adultos fueron eritema en el sitio de inyección (2 frente a 27%), náuseas (0,03 frente a 0,8%) y artralgia (0,03 frente a 1%).

Las siguientes reacciones se recogieron en 357 niños menores de 6 años de edad vacunados con Qdenga®: disminución del apetito (17%), somnolencia (13%) e irritabilidad (12%).

Datos pediátricos en sujetos menores de 4 años de edad, es decir, fuera de la indicación de edad

Se evaluó la reactogenicidad en sujetos menores de 4 años de edad en 78 sujetos que recibieron al menos una dosis de Qdenga®, de los cuales 13 recibieron el régimen de 2 dosis indicado. Las reacciones reportadas como muy frecuentes fueron irritabilidad (25%), fiebre (17%), dolor en el sitio de inyección (17%) y pérdida de apetito (15%). Se notificó somnolencia (8%) y eritema en el sitio de inyección (3%) como Frecuentes. No se observó hinchazón en el lugar de la inyección en los sujetos menores de 4 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se pide a los profesionales de atención médica que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa. Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- ✓ Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666/2247
- ✓ Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros centros de Intoxicaciones

PRESENTACIÓN

Qdenga® polvo y diluyente para solución inyectable:

Polvo (1 dosis) en vial de vidrio + 0,5 ml de diluyente en vial de vidrio

- *En envase de 1 dosis y 10 x 1 dosis*

Qdenga® polvo y diluyente para solución inyectable en jeringa prellenada:

Polvo (1 dosis) en vial de vidrio + 0,5 ml de diluyente en jeringa prellenada con 2 agujas separadas

- *En envase de 1 dosis*

Qdenga® polvo y diluyente para solución inyectable en jeringa prellenada:

Polvo (1 dosis) en vial de vidrio + 0,5 ml de diluyente en jeringa prellenada

- *En envase de 1 dosis*

No todos los tamaños de envases pueden comercializarse.

CONSERVACIÓN

Almacenar en la heladera (2 °C a 8 °C). No congelar.

Almacenar en el envase original.

Después de la reconstitución con el diluyente proporcionado, Qdenga® debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, Qdenga® debe usarse en el plazo de 2 horas.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 2 horas a temperatura ambiente (hasta 32,5 °C) desde el momento de la reconstitución del vial de vacuna. Después de este período de tiempo, la vacuna debe desecharse. No lo devuelva a la heladera.

Desde un punto de vista microbiológico, Qdenga® debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59.873

Elaborado y acondicionado por:

IDT Biologika GmbH, Am Pharmapark, 06861 Dessau-Rosslau, Alemania

Takeda GmbH, Production site Singen, Robert-Bosch-Str. 8, 78224 Singen, Alemania

Diluyente:

Takeda GmbH, Production site Singen, Robert-Bosch-Str. 8, 78224 Singen, Alemania

Catalent Belgium S.A. Font Saint Landry 10, 1120, Bruselas, Belgica

Simtra US LLC, 927 S. Curry Pike, Bloomington, IN 47403, Estados Unidos

Importado y comercializado por: **Takeda Argentina S.A.** Av. Del Libertador 7208 – Piso 14 – CABA - Argentina

Dirección Técnica: Farm. Sonia Sutter

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha de última revisión: MMM-AA- Disposición:

CCDS V7EU SmPC