

1. Nombre del medicamento

Vacuna tetravalente contra el dengue (elaborada con virus vivos, atenuados).

2. 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 genomodificados para obtener la estructura fundamental del dengue tipo 2

#Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante.

**UFP: unidades formadoras de placa

Para ver los excipientes, consulte la sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Polvo y diluyente (diluyente) para solución inyectable.

Antes de la reconstitución, la vacuna es un polvo liofilizado de color blanco a blanquecino (pasta compacta).

El diluyente (diluyente) es una solución transparente e incolora.

4. Datos clínicos

4.1. Indicaciones terapéuticas

Qdenga® está indicado como coadyuvante a las medidas de prevención primaria de la transmisión para disminuir la posibilidad de adquirir la enfermedad del dengue causada por serotipos 1 y 2 del virus del dengue en individuos de entre 4 a 60 años de edad.

4.2. Posología y método de administración

Dosificación:

Personas de entre 4 y 60 años de edad en el momento de la primera inyección

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.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes ancianos

No se ha establecido con estudios clínicos la seguridad y eficacia de Qdenga® en esta población.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Qdenga en niños menores de 4 años a la fecha aún no se ha establecido.

Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 4.8, pero no es posible realizar ninguna recomendación sobre una posología.

Función renal deteriorada

No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga en esta población.

Insuficiencia hepática

No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga en esta población.

Método de administración

Tras la reconstitución completa de la vacuna liofilizada con diluyente (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. Para obtener instrucciones sobre la reconstitución de Qdenga antes de la administración, consulte la *sección 6.6*.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes que se enumeran en la sección 6.1 o hipersensibilidad a una dosis previa de Qdenga.
- Personas con inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluidas las terapias inmunosupresoras como la quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos (p. ej., 20mg/día o 2mg/kg/día de prednisona durante 2 semanas o más) en las 4 semanas anteriores a la vacunación, al igual que con otras vacunas vivas atenuadas.
- 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 (vea la sección 4.6 Embarazo y Lactancia).
- Mujeres en período de lactancia (vea la sección 4.6 Embarazo y Lactancia).

4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**Anafilaxia**

Igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento y la supervisión médica adecuada debería estar siempre disponible en caso de una reacción anafiláctica poco común después de la administración de la vacuna.

Revisión de la historia clínica

La vacunación debe estar precedida de una revisión de los antecedentes médicos (especialmente en relación con la vacunación previa y posibles reacciones de hipersensibilidad que se produzcan después de la vacunación).

Enfermedad concurrente

La vacunación con Qdenga se pospondrá 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

No se puede obtener una respuesta inmunitaria protectora con Qdenga en todos los vacunados contra todos los serotipos del virus del dengue y puede disminuir con el tiempo (vea apartado 5.1 Propiedades farmacodinámicas). Actualmente se desconoce si una falta de protección podría provocar un mayor grado de gravedad del dengue. Se recomienda continuar 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 señales de advertencia de dengue.

No existen datos sobre el uso de Qdenga en sujetos mayores de 60 años de edad, y los datos de pacientes con enfermedades medicas crónicas son escasos.

Reacciones relacionadas con la ansiedad

Las reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas las reacciones vasovagales (síncope), la hiperventilación o las reacciones relacionadas con el estrés pueden ocurrir en asociación con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones por desmayo.

Mujeres en edad fértil

Igual que con otras vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación (véase la sección 4.6 Embarazo y Lactancia).

Otros

Qdenga no debe administrarse por vía intravascular, por vía intradérmica ni intramuscular.

4.5. 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 estén recibiendo terapias inmunosupresoras como quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos durante las 4 semanas anteriores a la vacunación (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Uso con otras vacunas

En caso de administrar Qdenga al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, éstas se deben siempre administrar en diferente sitio de inyección.

Qdenga puede ser administrada de manera concomitante con una vacuna contra la hepatitis A. La coadministración ha sido estudiada en adultos.

Qdenga puede ser administrada de forma concomitante con una vacuna contra la fiebre amarilla. En un estudio clínico en el que participaron aproximadamente 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 contra 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.

4.6. 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 la intención de quedarse embarazadas que se demoren.

Embarazo

Los estudios con animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (véase la sección 5.3 Datos de seguridad no clínicos).

Existen datos limitados del uso de Qdenga en mujeres embarazadas. Estos datos no son suficientes para concluir sobre la ausencia de efectos potenciales de Qdenga sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto y el desarrollo posnatal.

Qdenga es una vacuna elaborada con virus vivos atenuados, por lo que Qdenga está contraindicada durante el embarazo (véase la sección 4.3 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 (vea la sección 4.3 Contraindicaciones).

Fertilidad

Los estudios con animales no indicaron ningún efecto perjudicial con respecto a la fertilidad femenina (véase la sección 5.3 Datos de seguridad no clínicos). No se han realizado estudios específicos sobre la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Qdenga sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 "Efectos no deseados" pueden tener temporalmente una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones Adversas / Efectos no deseados

Estudios clínicos

En estudios clínicos, las reacciones notificadas con más frecuencia en sujetos de entre 4 y 60 años de edad fueron dolor en el sitio 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 severidad 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 vacunal

En el estudio clínico DEN-205, se observó viremia transitoria de la vacuna después de la vacunación con TDV en el 49 % de los participantes del estudio que no habían estado infectados con dengue antes y en el 16 % de los participantes del estudio que habían estado infectados con dengue antes. La viremia de la vacuna generalmente 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 erupción cutánea en algunos sujetos. La viremia de la vacuna se detectó raramente después de la segunda dosis.

Tabla tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a Qdenga obtenidas de estudios clínicos se muestran en tablas a continuación.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un análisis combinado que incluye a 14.627 participantes en el estudio de 4 a 60 años (13.839 niños y 788 adultos) que 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 de 1/100 a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Infrecuentes (\geq de 1/10 000 a $< 1/1000$)

Muy infrecuentes ($< 1/10 000$)

Tabla 1: Reacciones adversas a partir de estudios clínicos (de 4 a 60 años de edad)

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 del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^c
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad ^c
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza Somnolencia ^c
	Poco frecuentes	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Diarrea Nauseas Dolor abdominal Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea ^d Prurito ^e

		Urticaria
	Muy raros	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 Moretones en el lugar de la inyección ^e Prurito en el lugar de la inyección ^e Enfermedad similar a la influenza
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección ^e Fatiga Decoloración en el sitio de inyección ^e

Las reacciones adversas incluidas como término preferente se basan en MedDRA, versión 24.0

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

^b Incluye faringoamigdalitis y amigdalitis

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

^d Incluye erupción, erupción vírica, erupción maculopapular, erupción pruriginosa

^e Notificado en adultos en ensayos clínicos

Población pediátrica

Datos pediátricos en sujetos de 4 a 17 años de edad

Los datos de seguridad agrupados de los ensayos clínicos están disponibles para 13839 niños (9210 de 4 a 11 años y 4629 de 12 a 17 años). Esto incluye datos de reactividad recopilados en 3042 niños (1865 de 4 a 11 años y 1177 de 12 a 17 años).

La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños fueron coherentes con las de los adultos. Las reacciones adversas notificadas con más 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 %), faringoamigdalitis (2 % frente a 0,3 %), y enfermedad similar a la influenza (1% versus 0.1%). Las reacciones adversas notificadas con menos frecuencia en niños que en adultos fueron eritema en el lugar de la 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 edad de la indicación

Se evaluó la reactividad en sujetos menores de 4 años de edad en 78 sujetos que recibieron al menos una dosis de Qdenga, de los cuales 13 sujetos recibieron el régimen de 2 dosis indicado. Las reacciones notificadas con una frecuencia muy común fueron irritabilidad (25 %), fiebre (17 %), dolor en el lugar de la inyección (17 %) y pérdida del apetito (15 %). Se informaron

con frecuencia somnolencia (8 %) y eritema en el lugar de la inyección (3 %). No se observó hinchazón en el lugar de la inyección en los sujetos menores de 4 años de edad.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

4.10 Abuso y dependencia de medicamentos

Qdenga no tiene ningún potencial conocido de abuso o dependencia.

5. Propiedades farmacológicas

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Estudios clínicos

1. Mecanismo de acción

Qdenga contiene virus vivos atenuados del dengue.

El mecanismo de acción primario de Qdenga es replicarse localmente y generar anticuerpos neutralizantes para brindar protección contra la enfermedad del dengue causada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus del dengue. Qdenga activa varios grupos del sistema inmunitario, incluidos anticuerpos de unión, anticuerpos de fijación del complemento, anticuerpos funcionales contra la proteína no estructural 1 (NS1) del dengue y respuestas de inmunidad celular (CD4+, CD8+ y células citolíticas naturales).

2. Eficacia clínica

La eficacia clínica de Qdenga se evaluó en el estudio DEN-301, un estudio fundamental 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 edad media de la población del ensayo por protocolo fue de 9,6 años (desviación estándar de 3,5 años) con un 12,7 % de sujetos en los grupos de edad de 4 a 5 años, 55,2 % en los de 6 a 11 años y 32,1 % en los grupos de edad de 12 a 16 años. De estos, el 46,5% estaban en Asia y el 53,5% en América Latina, el 49,5% eran mujeres y el 50,5% eran hombres.

El estado serológico del dengue al inicio del estudio (antes de la primera inyección) se evaluó en todos los sujetos mediante la prueba de microneutralización (MNT50) para permitir la evaluación de la eficacia de la vacuna (VE) mediante el estado serológico inicial. La tasa inicial de seronegatividad del dengue para la población general según el protocolo fue del 27,7 %.

La eficacia 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 pacientes/tutores este requisito al menos semanalmente para maximizar la detección de todos los casos de dengue confirmado virológicamente (DCV). Los episodios febriles se confirmaron mediante una reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa validada del dengue para detectar serotipos específicos del dengue.

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

Los resultados de eficacia de la vacuna (EV), de acuerdo con el criterio de valoración principal (fiebre por DCV que se produce entre 30 días y 12 meses después de la segunda vacunación) se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Eficacia de la vacuna en la prevención de la fiebre de DCV causada por cualquier serotipo entre 30 días a 12 meses después de la segunda vacunación en el estudio DEN-301 (conjunto según protocolo)

	Qdenga N = 12.700^a	Placebo N = 6316^a
Fiebre de VCD, n (%)	61 (0,5)	149 (2,4)
Eficacia de la vacuna (CI 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 por protocolo, que constaba de todos los sujetos aleatorizados que no presentaban desviaciones importantes del protocolo

^b Número de sujetos evaluados

Los resultados de la EV según los criterios de valoración secundarios, prevención de la hospitalización por fiebre de DCV, prevención de la fiebre de DCV por estado serológico, por serotipo y prevención de fiebre de DCV grave se muestran en la Tabla 3. Para la fiebre de DCV grave, se consideraron dos tipos de puntos finales: casos de DCV clínicamente graves y casos de DCV que cumplieron los criterios de la OMS de 1997 para la fiebre hemorrágica del dengue (DH). Los criterios utilizados en el ensayo DEN-301 para la evaluación de la gravedad del DCV por el "Comité de adjudicación de la gravedad de los casos de dengue" (DCAC) independiente se basaron en las directrices de la OMS de 2009. El DCAC evaluó todos los casos de hospitalización debido a DCV utilizando criterios predefinidos que incluían una evaluación de anomalías hemorrágicas, fugas de plasma, función hepática, función renal, función cardíaca, sistema nervioso central y shock. En el ensayo DEN-301 VCD, los casos que cumplieran con los criterios de DH de 1997 de la OMS se identificaron mediante un algoritmo programado, es decir, sin aplicar el juicio médico. En términos generales, los criterios incluían la presencia de fiebre que duraba de 2 a 7 días, tendencias hemorrágicas, trombocitopenia y evidencia de pérdida de plasma.

Tabla 3: Eficacia de la vacuna en la prevención de la hospitalización debido a la fiebre por DCV, en la prevención de la fiebre por DCV mediante el serotipo del dengue, en la prevención de la fiebre por DCV 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 = 6.316 ^a	Eficacia de la vacuna (intervalo de
--	--	--

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

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 Valor de $p < 0,001$.

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

2.2 Eficacia clínica para sujetos de 17 a 60 años de edad

No se ha realizado ningún estudio de eficacia clínica en sujetos de 17 años de edad. La eficacia clínica de Qdenga en sujetos a partir de los 17 años se basa en la transición de los datos de inmunogenicidad a partir de la eficacia clínica en sujetos de 4 a 16 años (ver sección 3.2).

2.3 Protección a largo plazo

En el estudio DEN-301, se realizó una serie de análisis exploratorios para calcular la protección a largo plazo desde la primera dosis hasta 4,5 años después de la segunda dosis (Tabla 4).

Tabla 4: Eficacia de la vacuna para prevenir la fiebre de DCV y la hospitalización en general y según el estado serológico basal del dengue desde la primera dosis hasta los 3 años posteriores a la segunda dosis en el estudio DEN-301 (conjunto de seguridad)

	Eficacia de la vacuna (CI del 95 %) en la prevención de la fiebre del dengue confirmado virológicamente N = 20.067	Eficacia de la vacuna (CI del 95%) en la prevención de hospitalizaciones debidas a la fiebre por dengue confirmado virológicamente N = 20.067
General	61.2 (56.0, 65.8)	84.1 (77.8, 88.6)
Estado serológico inicial del dengue		
Seropositivo	64.2 (58.4, 69.2)	85.9 (78.7, 90.7)
Seronegativo	53.5 (41.6, 62.9)	79.3 (63.5, 88.2)

VE: eficacia de la vacuna, CI: intervalo de confianza; VCD: dengue confirmado virológicamente, N: número total de sujetos.

^a El conjunto de seguridad consistió en todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de Qdenga o placebo

Además, la EV en la prevención de DH causada por cualquier serotipo fue del 70,0% (IC del 95%: 31,5%, 86,9%) y en la prevención de casos clínicamente graves de dengue confirmado virológicamente causados por cualquier serotipo fue del 70,2% (CI del 95% -24,7%, 92.9%).

Hasta cuatro años y medio después de la segunda dosis, se demostró la EV en la prevención del DCV para los cuatro serotipos en sujetos seropositivos al dengue en la línea de base. En sujetos seronegativos basales, se mostró EV para DENV-1 y DENV-2, pero no se sugirió para DENV-3 y no pudo mostrarse para DENV-4 debido a la menor incidencia de casos.

3. Inmunogenicidad

Durante el desarrollo clínico, se recopilaron datos de inmunogenicidad en 9 estudios con 3877 sujetos que recibieron 2 dosis de Qdenga con 3 meses de diferencia; 2796 de estos sujetos vivían en áreas endémicas de dengue y 1081 sujetos vivían en áreas no endémicas.

Las valoraciones de anticuerpos neutralizantes para cada serotipo se midieron con la prueba de microneutralización (MNT₅₀) y se presentaron como valoración media geométrica (GMT).

En las tablas siguientes, el estado serológico del dengue al inicio (antes de la primera inyección) se identificó como:

- Dengue seropositivo si la valoración de MNT₅₀ era de ≥ 10 (límite de detección inferior, LLOD), contra al menos un serotipo.
- Dengue seronegativo si la valoración de MNT₅₀ era de $< \text{LLOQ}$ frente a los 4 serotipos.

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

Los GMT según el estado serológico basal del dengue en sujetos de 4 a 16 años de edad en el estudio DEN-301 se muestran en la **Tabla 5**.

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

Seropositivo al inicio	Seronegativo al inicio
------------------------	------------------------

	1 mes después de la dosis 2 N=1621	Antes de la vacunación N=702	1 mes después de la dosis 2 N=1621	Antes de la vacunación N=702
DENV-1				
GMT	411.3	2115.2	5,0	184.2
CI del 95 %	(366,0, 462,2)	(1957,0, 2286,3)	NE**	(168,6, 201,3)
DENV-2				
GMT	753.1	4897.4	5,0	1729.9
CI del 95 %	(681,0, 832,8)	(4645,8, 5162,5)	NE**	(1613,7, 1854,6)
DENV-3				
GMT	357.7	1761.0	5,0	228.0
CI del 95 %	(321,3, 398,3)	(1645,9, 1884,1)	NE**	(211,6, 245,7)
DENV-4				
GMT	218.4	1129.4	5,0	143.9
CI del 95 %	(198,1, 240,8)	(1066,3, 1196,2)	NE**	(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 era un subconjunto de sujetos seleccionados al azar, y el Conjunto por protocolo para inmunogenicidad era la colección de sujetos de ese subconjunto que también pertenecen al Conjunto por protocolo

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

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

3.2 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 DEN-304, un estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en un país no endémico (EE. UU.). Las valoraciones medias geométricas posteriores a la dosis 2 se muestran en la **Tabla 6**.

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

	Seropositivo al inicio*		Seronegativo al inicio*	
	Antes de la vacunación N=68	1 mes después de la dosis 2 Posvacunación N=67	Antes de la vacunación N=68	1 mes después de la dosis 2 Posvacunación N=67
DENV-1				
GMT	13.9	365.1	5,0	268.1
CI del 95 %	(9.5, 20.4)	(233,0, 572,1)	NE**	(226,3, 317,8)
DENV-2				
GMT	31.8	3098.0	5,0	2956.9
CI del 95 %	(22.5, 44.8)	(2233,4, 4297,2)	NE**	(2635,9, 3316,9)
DENV-3				
GMT	7.4	185.7	5,0	128.9
CI del 95 %	(5.7, 9.6)	(129,0, 267,1)	NE**	(112,4, 147,8)
DENV-4				
GMT	7.4	229.6	5,0	137.4
CI del 95 %	(5.5, 9.9)	(150,0, 351,3)	NE**	(121,9, 155,0)

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

La transición de la eficacia se basa en los datos de inmunogenicidad y los resultados de un análisis de no inferioridad, comparando los GMT posteriores a la vacunación en las poblaciones seronegativas al dengue de referencia de DEN-301 y DEN-304 (**Tabla 7**). Por lo tanto, se espera la protección contra la enfermedad del dengue en adultos, aunque se desconoce la magnitud real de la eficacia en relación con la observada en niños y adolescentes.

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

Proporción de GMT* (CI del 95 %)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1 m después de la 2 ^{da} 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 m después de la 2 ^{da} 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)

Virus del dengue: virus del dengue; GMT: valoración media geométrica; CI: intervalo de confianza; m: meses

*No inferioridad: límite superior del CI del 95 % de la relación GMT de GMT en 4-16 años y GMT en 18-60 años es inferior a 2,0.

3.3 Persistencia a largo plazo de los anticuerpos

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Qdenga.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad

Toxicología o farmacología en animales

Los datos de seguridad no clínicos no revelaron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de dosis única, tolerancia local, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para 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.

6. Datos farmacéuticos

6.1. Lista de excipientes

Polvo:

α , α -Trehalosa, dihidrato

Poloxámero 407

Albúmina de suero humano

Fosfato dihidrógeno de potasio

Fosfato de hidrógeno disódico

Cloruro de potasio

Cloruro de sodio

Diluyente (diluyente):

Cloruro de sodio

Agua inyectable

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Vida útil

18 meses.

Después de la reconstitución con el diluyente (disolvente) proporcionado:

Qdenga debe utilizarse inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, Qdenga debe usarse en el plazo de 2 horas posteriores a la reconstitución.

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacene a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congele.

Almacene en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Qdenga polvo y diluyente (disolvente) para solución inyectable:

- Polvo (1 dosis) en vial de vidrio (vidrio tipo I), con tapón (caucho de butilo) y sello de aluminio con tapa de plástico verde tipo flip-off + diluyente (disolvente) en vial de vidrio (vidrio de tipo I), con tapón (caucho de bromobutilo) y sello de aluminio con tapa de plástico violeta tipo flip-off
Tamaño de envase de 1 o 10.

Qdenga polvo y diluyente (disolvente) para solución inyectable en jeringa precargada:

- Polvo (1 dosis) en vial de vidrio (vidrio tipo I), con tapón (caucho de butilo) y sello de aluminio con tapa de plástico verde tipo flip-off + diluyente (disolvente) en jeringa precargada (vidrio tipo I), con tapón de émbolo (bromobutilo) y con tapa de punta (polipropileno), con 2 agujas separadas
Tamaño de envase de 1 o 5.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

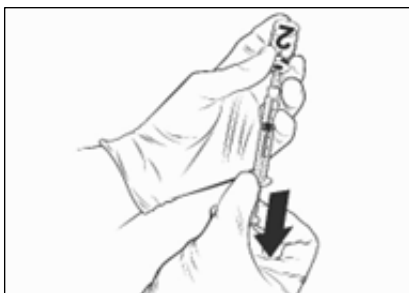
Instrucciones para la reconstitución de la vacuna con el diluyente (disolvente) en presentación de vial

Qdenga es una vacuna de 2 componentes que consta de un vial que contiene vacuna liofilizada y un vial que contiene diluyente (disolvente). La vacuna liofilizada debe reconstituirse con diluyente antes de su administración.

Utilice únicamente jeringas estériles para la reconstitución e inyección de Qdenga. Qdenga no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa.

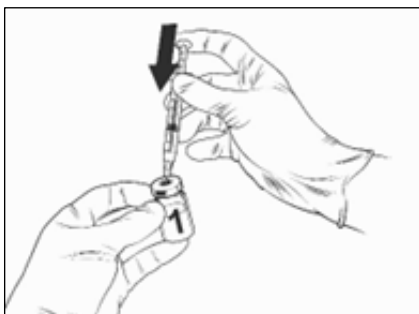
Para reconstituir Qdenga, utilice únicamente el diluyente (solución de cloruro de sodio al 0,22 %) suministrado con la vacuna, ya que no contiene conservantes ni otras sustancias antivirales. Debe evitarse el contacto con conservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales, ya que pueden inactivar la vacuna.

Retire los viales de vacuna y diluyente (disolvente) del refrigerador y colóquelos a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos.



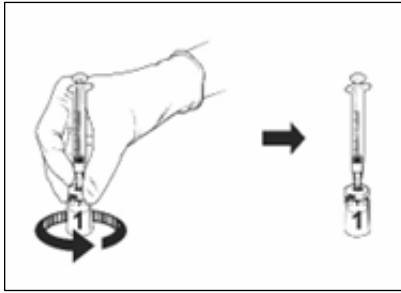
Vial de diluyente (disolvente)

- Retire las tapas de ambos viales y limpie la superficie de los tapones encima de los viales con una toallita con alcohol.
- Conecte una aguja estéril a una jeringa estéril de 1 mL e inserte la aguja en el vial de diluyente (disolvente). La aguja recomendada es 23G.
- Presione lentamente el émbolo completamente hacia abajo.
- Voltee el vial boca abajo, extraiga todo el contenido del vial y continúe tirando del émbolo hasta 0,75 ml. Debe verse una burbuja dentro de la jeringa.
- Retire el conjunto de aguja y jeringa del vial de diluyente.
- Invierta la jeringa para que la burbuja regrese al émbolo.



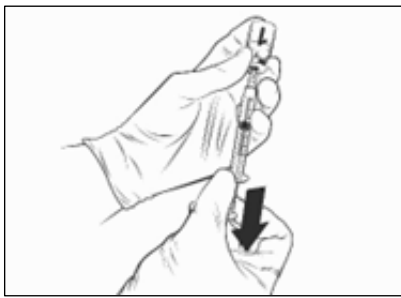
Vial de vacuna liofilizada

- Inserte la aguja del conjunto de jeringa en el vial de vacuna liofilizada.
- Dirija el flujo del diluyente (solvente) 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, sujetando el conjunto sobre una superficie plana, gire suavemente el vial en ambas direcciones con el conjunto de aguja y jeringa acoplado.
- **NO AGITAR.** Es posible que se formen burbujas y espuma en el producto reconstituido.
- Deje reposar el vial y la jeringa durante un tiempo hasta que la solución se vuelva transparente. Esto toma alrededor de 30-60 segundos.

Después de la reconstitución, la solución resultante debe ser transparente, de incolora a amarillo pálido y esencialmente libre de partículas extrañas. Deseche la vacuna si hay partículas presentes y/o si parece descolorida.

**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 conjunto de aguja y jeringa del vial.
- Sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, golpee el costado de la jeringa para llevar la burbuja de aire hacia arriba, deseche la aguja adjunta y reemplácela con una nueva aguja estéril, expulse la burbuja de aire hasta que se forme una pequeña gota de líquido en la parte superior de la aguja. La aguja recomendada es 25G 16 mm.
- Qdenga está listo para ser administrado por inyección subcutánea

Qdenga debe administrarse inmediatamente después de la reconstitución. Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 2 horas desde el momento de la reconstitución del vial de vacuna. Después de este período de tiempo, la vacuna debe desecharse. No lo devuelva al refrigerador.

Instrucciones para la reconstitución de la vacuna con diluyente (disolvente) en presentación de jeringa precargada

Qdenga es una vacuna de 2 componentes que consta de un vial que contiene vacuna liofilizada y diluyente (disolvente) proporcionado en la jeringa precargada. La vacuna liofilizada debe reconstituirse con diluyente antes de su administración.

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

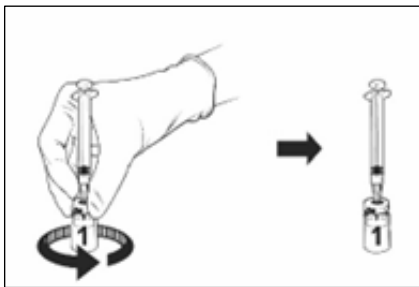
Para reconstituir Qdenga, utilice únicamente el diluyente (solución de cloruro sódico al 0,22 %) de la jeringa precargada suministrada con la vacuna, ya que no contiene conservantes ni otras sustancias antivirales. Debe evitarse el contacto con conservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales, ya que pueden inactivar la vacuna.

Retire el vial de la vacuna y el diluyente de la jeringa precargada (solvente) del refrigerador y colóquelos a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos.



Vial de vacuna liofilizada

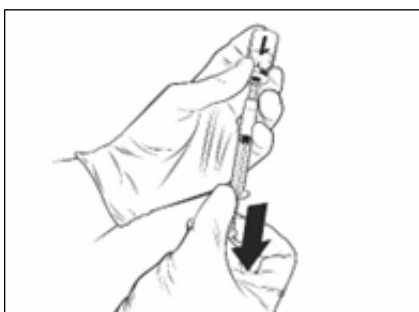
- Retire la tapa del vial de vacuna y limpie la superficie del tapón encima del vial con una toallita con alcohol.
- Conecte una aguja estéril a la jeringa precargada e inserte la aguja en el vial de la vacuna. La aguja recomendada es 23G.
- Dirija el flujo del diluyente (solvente) hacia el costado del vial mientras presiona lentamente el émbolo para reducir la posibilidad de que se formen burbujas.



Vacuna reconstituida

- Suelte el dedo del émbolo y, sujetando el conjunto sobre una superficie plana, gire suavemente el vial en ambas direcciones con el conjunto de aguja y jeringa acoplado.
- **NO AGITAR.** Es posible que se formen burbujas y espuma en el producto reconstituido.
- Deje reposar el vial y la jeringa durante un tiempo hasta que la solución se vuelva transparente. Esto toma alrededor de 30-60 segundos.

Después de la reconstitución, la solución resultante debe ser transparente, de incolora a amarillo pálido y esencialmente libre de partículas extrañas. Deseche la vacuna si hay partículas presentes y/o si parece descolorida.



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 conjunto de aguja y jeringa del vial. Sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, golpee el costado de la jeringa para llevar la burbuja de aire hacia arriba, deseche la aguja adjunta y reemplácela con una nueva aguja estéril, expulse la burbuja de aire hasta que se forme una pequeña gota de líquido en el parte superior de la aguja. La aguja recomendada es 25G 16 mm.
- Qdenga está listo para ser administrado por inyección subcutánea.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Versión: CCDS 3.0 abril de 2023

Información exclusiva para el cuerpo médico.