

BUTANTAN-DV™

INSTITUTO BUTANTAN

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

- sorotipo 1 de vírus dengue (DEN1Δ30)..... $10^{2,5-4,1}$ UFP*
- sorotipo 2 de vírus dengue (DEN2/4Δ30) $10^{2,5-4,1}$ UFP*
- sorotipo 3 de vírus dengue (DEN3Δ30/31) $10^{2,5-4,1}$ UFP*
- sorotipo 4 de vírus dengue (DEN4Δ30)..... $10^{2,5-4,1}$ UFP*

*UFP= unidades formadoras de placas

Após a reconstituição, a dose de 0,5 mL contém $10^{2,5-4,1}$ UFP* para cada um dos sorotipos 1 (DEN1Δ30), 2 (DEN2/4Δ30), 3 (DEN3Δ30/31) e 4 (DEN4Δ30) do vírus da dengue.

*UFP= unidades formadoras de placas

Butantan-DV™
vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada)

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado injetável e diluente para solução injetável em cartucho contendo:
20 frascos-ampola com pó liofilizado com 1 dose de vacina cada + 20 frascos-ampola com 6,5 mL de diluente

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ENTRE 12 E 59 ANOS.

VIA SUBCUTÂNEA. NÃO UTILIZAR POR VIA INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR OU INTRADÉRMICA.

COMPOSIÇÃO

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

- sorotipo 1 de vírus dengue (DEN1Δ30)10^{2,5-4,1} UFP*
- sorotipo 2 de vírus dengue (DEN2/4Δ30)10^{2,5-4,1} UFP*
- sorotipo 3 de vírus dengue (DEN3Δ30/31) 10^{2,5-4,1} UFP*
- sorotipo 4 de vírus dengue (DEN4Δ30)10^{2,5-4,1} UFP*

*UFP= unidades formadoras de placas

Excipientes: sacarose, fosfato de potássio monobásico anidro, fosfato de potássio dibásico anidro, cloreto de sódio, carboximetilcelulose, propilenoglicol, L-leucina e hidróxido de sódio (se necessário).

Diluente: água para injetáveis

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **Butantan-DV** é indicada para a prevenção de dengue em indivíduos de 12 a 59 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O ensaio clínico fase III (DEN-03-IB) duplo-cego randomizado controlado com placebo para a avaliação da eficácia e segurança da **Butantan-DV** do Instituto Butantan incluiu 16.235 participantes de 2 a 59 anos divididos em três faixas etárias (2-6, 7-17 e 18-59 anos), recrutados em 16 centros de pesquisa, nas 5 macrorregiões do Brasil. Todos os participantes foram seguidos por 5 anos até junho de 2024.

Os resultados da análise primária referem-se aos dados coletados entre fevereiro de 2016 e julho de 2021, quando todos os participantes tinham completado 2 anos de seguimento. Todos os participantes que apresentaram febre, procuraram os centros de pesquisa e tiveram uma coleta de sangue para diagnóstico de

dengue. Foi avaliada a incidência de casos de dengue sintomáticos confirmados por PCR após 28 dias da vacinação até o segundo ano de seguimento.

Na população de 12 a 59 anos de idade para a qual a vacina é indicada, dos 8.423 participantes, 5.074 receberam a **Butantan-DV** e 3.349 o placebo. A mediana de idade foi de 31 anos no grupo vacina e 33 anos no grupo placebo. Em relação à pré-exposição ao vírus da dengue 26,5% no grupo vacina e 26,6% no grupo placebo não tinham exposição prévia ao vírus. Destes, 8.365 foram incluídos na População por Protocolo, 5.041 receberam a **Butantan-DV** e 3.324 o placebo.

Dados de eficácia geral

Nos dois primeiros anos de seguimento de cada participante na população de 12 a 59 anos de idade, a **Butantan-DV** apresentou 83,2% de eficácia geral para prevenir a dengue sintomática confirmada por PCR, independentemente da pré-exposição à dengue. Entre os participantes pré-expostos ao vírus da dengue, a eficácia foi de 90,1% e nos participantes sem exposição prévia ao vírus, a eficácia foi de 76,4%. A **Butantan-DV** apresentou eficácia contra os sorotipos 1 e 2 de 86,6% e 82,6% respectivamente, independente da pré-exposição ao vírus da dengue. A eficácia contra o DENV-1 entre os participantes pré-expostos ao vírus foi de 100,0% e entre os participantes sem exposição prévia ao vírus foi de 76,4%. A eficácia contra o DENV-2 entre os participantes pré-expostos ao vírus da dengue foi de 89,0% e entre os participantes sem exposição prévia ao vírus foi de 76,4%. A eficácia contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves em dois anos de acompanhamento foi de 100,0%.

Em três anos de seguimento de cada participante, a **Butantan-DV** apresentou 78,3% de eficácia geral para prevenir a dengue sintomática confirmada por PCR, independentemente da pré-exposição à dengue. Entre os participantes pré-expostos ao vírus da dengue, a eficácia foi de 83,2% e nos participantes sem exposição prévia ao vírus, a eficácia foi de 73,8%. A vacina apresentou eficácia contra os sorotipos 1 e 2 de 85,1% e 76,1% respectivamente, independentemente da pré-exposição ao vírus da dengue. A eficácia contra DENV-1 entre os participantes pré-expostos ao vírus foi de 94,0% e entre os participantes sem exposição prévia ao vírus foi de 69,5%. A eficácia contra DENV-2 entre os participantes pré-expostos ao vírus da dengue foi de 79,9% e entre os participantes sem exposição prévia ao vírus foi de 75,1%. A eficácia contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves em três anos de acompanhamento foi de 90,4%.

Em cinco anos de seguimento de cada participante, a **Butantan-DV** apresentou 74,7% de eficácia geral para prevenir a dengue sintomática confirmada por PCR, independente da pré-exposição à dengue. Entre os participantes pré-expostos ao vírus da dengue, a eficácia foi de 77,5% e nos participantes sem exposição prévia ao vírus, a eficácia foi de 71,9%. A vacina apresentou eficácia contra os sorotipos 1 e 2 de 81,3% e 70,8% respectivamente, independentemente da pré-exposição ao vírus da dengue. A eficácia contra DENV-1 entre os participantes pré-expostos ao vírus foi de 89,6% e entre os participantes sem exposição prévia

ao vírus foi de 74,2%. A eficácia contra DENV-2 entre os participantes pré-expostos ao vírus da dengue foi de 72,3% e entre os participantes sem exposição prévia ao vírus foi de 70,5%. A eficácia contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves em 5 anos de acompanhamento foi de 91,6%.

Não há dados de eficácia contra o DENV-3 e o DENV-4 já que estes sorotipos não circularam amplamente no país durante o período analisado. Os resultados podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1 - Eficácia geral e contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves da Butantan-DV por ano e por exposição prévia e sorotipo

Resultados de Eficácia da vacina da dengue			
		Eficácia contra casos sintomáticos virologicamente confirmados, % (IC 95%)	Eficácia contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves, % (IC 95%)
Todos os sorotipos			
Ano 1	Participantes independentemente de exposição prévia	100,0 (-133,0–100,0)	Não calculada *
	Participantes com exposição prévia	Não calculada *	Não calculada *
	Participantes sem exposição prévia	100,0 (-144,5–100,0)	Não calculada *
Ano 2	Participantes independentemente de exposição prévia	83,2 (64,3–93,0)	100,0 (-15,2–100,0)
	Participantes com exposição prévia	90,1 (68,9–97,5)	100,0 (-129,6–100,0)
	Participantes sem exposição prévia	76,4 (29,2–93,0)	100,0 (-1248,1–100,0)
Ano 3	Participantes independentemente de exposição prévia	78,3 (65,5–86,7)	90,4 (32,7–99,6)
	Participantes com exposição prévia	83,2 (67,9–91,6)	86,8 (3,3–99,4)
	Participantes sem exposição prévia	73,8 (46,3–88,5)	100,0 (-147,7–100,0)

Resultados de Eficácia da vacina da dengue			
		Eficácia contra casos sintomáticos virologicamente confirmados, % (IC 95%)	Eficácia contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves, % (IC 95%)
Ano 4	Participantes independentemente de exposição prévia	75,6 (63,5–83,9)	90,4 (32,7–99,6)
	Participantes com exposição prévia	78,9 (63,7–88,2)	86,8 (3,3–99,4)
	Participantes sem exposição prévia	71,7 (47,3–85,8)	100,0 (-148,0–100,0)
Ano 5	Participantes independentemente de exposição prévia	74,7 (63,9–82,3)	91,6 (46,4–99,6)
	Participantes com exposição prévia	77,5 (63,3–86,5)	86,8 (3,3–99,4)
	Participantes sem exposição prévia	71,9 (50,8–84,0)	100,0 (-22,4–100,0)
Sorotipo 1 (DENV-1)			
Resultados de Eficácia da vacina da dengue			
		Eficácia contra casos sintomáticos virologicamente confirmados, % (IC 95%)	Eficácia contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves– % (IC 95%)
Ano 1	Participantes independentemente de exposição prévia	100,0 (-1175,0–100,0)	Não calculada *
	Participantes com exposição prévia	Não calculada *	Não calculada *
	Participantes sem exposição prévia	100,0 (-1238,5–100,0)	Não calculada *
Ano 2	Participantes independentemente de exposição prévia	86,6 (1,8–99,4)	Não calculada*

Resultados de Eficácia da vacina da dengue			
		Eficácia contra casos sintomáticos virologicamente confirmados, % (IC 95%)	Eficácia contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves, % (IC 95%)
	Participantes com exposição prévia	100,0 (-129,5–100,0)	Não calculada *
	Participantes sem exposição prévia	76,4 (-114,3–99,1)	Não calculada *
Ano 3	Participantes independentemente de exposição prévia	85,1 (57,2–95,4)	100,0 (-1179,5–100,0)
	Participantes com exposição prévia	94,0 (61,9–99,7)	100,0 (-1157,0–100,0)
	Participantes sem exposição prévia	69,5 (-15,9–93,2)	Não calculada *
Ano 4	Participantes independentemente de exposição prévia	83,8 (62,6–93,5)	100,0 (-1179,8–100,0)
	Participantes com exposição prévia	90,6 (61,5–98,5)	100,0 (-1157,2–100,0)
	Participantes sem exposição prévia	74,6 (28,8–91,2)	Não calculada *
Ano 5	Participantes independentemente de exposição prévia	81,3 (64,9–90,7)	100,0 (-133,8–100,0)
	Participantes com exposição prévia	89,6 (66,8–97,4)	100,0 (-1157,4–100,0)
	Participantes sem exposição prévia	74,2 (42,2–89,3)	100,0 (-1258,0–100,0)
Sorotipo 2 (DENV-2)			
Resultados de Eficácia da vacina da dengue			
		Eficácia contra casos sintomáticos virologicamente confirmados, % (IC 95%)	Eficácia contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves– % (IC 95%)

Resultados de Eficácia da vacina da dengue			
		Eficácia contra casos sintomáticos virológicamente confirmados, % (IC 95%)	Eficácia contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves, % (IC 95%)
Ano 1	Participantes independentemente de exposição prévia	100,0 (-1174,9–100,0)	Não calculada *
	Participantes com exposição prévia	Não calculada *	Não calculada *
	Participantes sem exposição prévia	100,0 (-1238,4–100,0)	Não calculada *
Ano 2	Participantes independentemente de exposição prévia	82,6 (59,0–93,1)	100,0 (-15,2–100,0)
	Participantes com exposição prévia	89,0 (64,2–97,2)	100,0 (-129,6–100,0)
	Participantes sem exposição prévia	76,4 (15,4–94,5)	100,0 (-1248,1–100,0)
Ano 3	Participantes independentemente de exposição prévia	76,1 (60,0–85,9)	88,8 (16,3–99,5)
	Participantes com exposição prévia	79,9 (60,4–90,0)	83,5 (-26,9–99,3)
	Participantes sem exposição prévia	75,1 (39,1–90,5)	100,0 (-147,7–100,0)
Ano 4	Participantes independentemente de exposição prévia	72,2 (56,2–82,9)	88,781 (16,3–99,5)
	Participantes com exposição prévia	75,0 (55,5–86,8)	83,5 (-26,9–99,3)
	Participantes sem exposição prévia	71,0 (37,9–87,2)	100,0 (-148,0–100,0)
Ano 5	Participantes independentemente de exposição prévia	70,8 (55,3–81,4)	88,8 (16,3–99,5)

Resultados de Eficácia da vacina da dengue		
	Eficácia contra casos sintomáticos virologicamente confirmados, % (IC 95%)	Eficácia contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves, % (IC 95%)
Participantes com exposição prévia	72,3 (52,3–84,5)	83,5 (-26,9–99,3)
Participantes sem exposição prévia	70,5 (37,3–87,3)	100,0 (-147,8–100,0)

Nota: * Não calculada – eficácia não calculada por conta da ausência de eventos de dengue sintomática virologicamente confirmada ou casos de dengue grave e/ou com sinais de alarme no estrato.

Dados de eficácia geral por exposição prévia e faixa etária

Nos dois primeiros anos de seguimento de cada participante na população de 12 a 59 anos de idade, os resultados estratificados de eficácia geral da vacina nos dois grupos etários apresentaram os seguintes resultados:

Para o grupo de 18 a 59 a eficácia foi de 90,0%, independentemente da pré-exposição ao vírus da dengue. A eficácia entre os participantes pré-expostos ao vírus foi de 100,0% e entre os participantes sem exposição prévia ao vírus foi de 81,0%.

Para o grupo de 12 a 17 anos a eficácia geral da vacina foi de 73,3%, independente da pré-exposição ao vírus da dengue. A eficácia entre os participantes pré-expostos ao vírus foi de 74,1% e entre os participantes sem exposição prévia ao vírus foi de 70,3%.

Até a média de três anos de seguimento de cada participante, os resultados estratificados nos dois grupos etários apresentaram para o grupo de 18 a 59 anos uma eficácia geral da vacina 80,7%, independentemente da pré-exposição ao vírus da dengue. A eficácia entre os participantes pré-expostos ao vírus foi de 82,9% e entre os participantes sem exposição prévia ao vírus foi de 83,9%. Para o grupo de 12 a 17 anos a eficácia geral da vacina foi de 74,7%, independente da pré-exposição ao vírus da dengue. A eficácia entre os participantes pré-expostos ao vírus foi de 84,1% e entre os participantes sem exposição prévia ao vírus foi de 55,8%.

Em cinco anos de seguimento de cada participante, os resultados estratificados nos dois grupos etários apresentaram para o grupo de 18 a 59 anos uma eficácia geral da vacina 74,8%, independentemente da pré-exposição ao vírus da dengue. A eficácia entre os participantes pré-expostos ao vírus foi de 73,3% e entre os participantes sem exposição prévia ao vírus foi de 81,5%. Para o grupo de 12 a 17 anos a eficácia geral

da vacina foi de 75,4%, independente da pré-exposição ao vírus da dengue. A eficácia entre os participantes pré-expostos ao vírus foi de 85,8% e entre os participantes sem exposição prévia ao vírus foi de 51,8%.

Os resultados podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2 - Eficácia geral e contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves por qualquer sorotipo da Butantan-DV, por exposição prévia e faixa etária

Resultados de Eficácia da vacina da dengue			
		Eficácia contra casos sintomáticos virologicamente confirmados, % (IC 95%)	Eficácia contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves, % (IC 95%)
Estrato de 12-17 anos de idade			
Ano 1	Participantes independentemente de exposição prévia	100,0 (-916,7–100,0)	Não calculada *
	Participantes com exposição prévia	Não calculada *	Não calculada *
	Participantes sem exposição prévia	100,0 (-1034,5–100,0)	Não calculada *
Ano 2	Participantes independentemente de exposição prévia	73,3 (17,7–91,2)	Não calculada *
	Participantes com exposição prévia	74,1 (-12,1–94,4)	Não calculada *
	Participantes sem exposição prévia	70,3 (-59,4–96,0)	Não calculada *
Ano 3	Participantes independentemente de exposição prévia	74,7 (46,8–89,3)	100,0 (-918,2–100,0)
	Participantes com exposição prévia	84,1 (50,7–95,2)	100,0 (-886,8–100,0)
	Participantes sem exposição prévia	55,8 (-30,2–85,3)	Não calculada *

Resultados de Eficácia da vacina da dengue			
		Eficácia contra casos sintomáticos virologicamente confirmados, % (IC 95%)	Eficácia contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves, % (IC 95%)
Ano 4	Participantes independentemente de exposição prévia	77,6 (55,2–89,2)	100,0 (-915,0–100,0)
	Participantes com exposição prévia	85,3 (54,3–95,6)	100,0 (-885,1–100,0)
	Participantes sem exposição prévia	62,8 (2,5–87,3)	Não calculada *
Ano 5	Participantes independentemente de exposição prévia	75,4 (53,9–87,1)	100,0 (-910,9–100,0)
	Participantes com exposição prévia	85,8 (61,1–95,0)	100,0 (-882,6–100,0)
	Participantes sem exposição prévia	51,8 (-14,8–79,6)	Não calculada *
Estrato de 18-59 anos de idade			
Ano 1	Participantes independentemente de exposição prévia	100,0 (-1290,6–100,0)	Não calculada *
	Participantes com exposição prévia	Não calculada *	Não calculada *
	Participantes sem exposição prévia	100,0 (-1327,7–100,0)	Não calculada *
Ano 2	Participantes independentemente de exposição prévia	90,0 (68,1–97,5)	100,0 (-25,8–100,0)
	Participantes com exposição prévia	100,0 (78,1–100,0)	100,0 (-152,9–100,0)
	Participantes sem exposição prévia	81,0 (5,2–97,1)	100,0 (-1344,6–100,0)

Resultados de Eficácia da vacina da dengue			
		Eficácia contra casos sintomáticos virologicamente confirmados, % (IC 95%)	Eficácia contra dengue com sinais de alarme e/ou casos graves, % (IC 95%)
Ano 3	Participantes independentemente de exposição prévia	80,7 (65,3–89,8)	87,7 (8,6–99,5)
	Participantes com exposição prévia	82,9 (63,5–92,9)	81,8 (-39,8–99,2)
	Participantes sem exposição prévia	83,9 (52,0–95,0)	100,0 (-166,4–100,0)
Ano 4	Participantes independentemente de exposição prévia	74,9 (59,9–84,7)	87,7 (8,5–99,5)
	Participantes com exposição prévia	75,9 (55,3–87,6)	81,8 (-39,9–99,2)
	Participantes sem exposição prévia	77,8 (49,0–91,3)	100,0 (-167,4–100,0)
Ano 5	Participantes independentemente de exposição prévia	74,8 (61,2–83,9)	89,5 (26,3–99,5)
	Participantes com exposição prévia	73,3 (52,7–85,2)	81,7 (-40,1–99,2)
	Participantes sem exposição prévia	81,5 (61,0–92,3)	100,0 (-32,3–100,0)

Nota: * Não calculada – eficácia não calculada por conta da ausência de eventos de dengue sintomática virologicamente confirmada ou casos de dengue grave e/ou com sinais de alarme no estrato.

A eficácia para dengue grave e/ou com sinais de alarme em três anos de seguimento foi de 90,4% independentemente do sorotipo e de 100,0% para o sorotipo 1 e de 88,9% para o sorotipo 2.

Imunogenicidade

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

Um estudo clínico de fase II (DEN-01-IB) randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi conduzido em adultos com idade entre 18 e 59 anos. Os desfechos de imunogenicidade foram avaliados com o Conjunto por Protocolo (PPS, sigla em inglês) no estudo clínico de fase 2, e os resultados dos ensaios clínicos do conjunto Análise Por Intenção de Tratar (ITT, sigla em inglês) foram consistentes com as conclusões do conjunto PPS. Os desfechos da avaliação da imunogenicidade incluem as taxas de soroconversão e a média geométrica dos títulos (GMT, sigla em inglês). A soroconversão foi definida como um título PRNT50 $\geq 1/10$ pós-vacinação para participantes sem exposição prévia ao DENV, ou um aumento de quatro vezes ou mais nos títulos PRNT50 pós-vacinação para participantes previamente expostos ao DENV, até a visita do dia 91 pós vacinação. O ensaio de anticorpos séricos foi realizado usando o método padrão da Organização Mundial de Saúde. Os resultados são apresentados nas Tabelas abaixo.

Tabela 3 - Taxa de soroconversão de anticorpos neutralizantes da população com 18 a 59 anos ou mais no dia 91 após a vacinação por sorotipo (PPS)

Sorotipos	Butantan-DV (N=182)		Placebo (N=61)	
	n	% (IC 95%)	n	% (IC 95%)
DENV-1	153	84,1 (78,2–88,8)	7	11,5 (5,3–21,2)
DENV-2	154	84,6 (78,8–89,3)	10	16,4 (8,8–27,1)
DENV-3	145	79,7 (73,4–85,0)	7	11,5 (5,3–21,2)
DENV-4	152	83,5 (77,6–88,4)	5	8,2 (3,2–17,0)

Tabela 4 - Média geométrica dos títulos (GMT) de anticorpos neutralizantes da população com 18 a 59 anos ou mais após a vacinação por sorotipo (PPS)

Sorotipos / Dias pós vacinação	Butantan-DV (N=182)	Placebo (N=61)
	GMT (IC 95%)	GMT (IC 95%)
DENV-1		
Pré-vacinação	17,4 (13,3–22,8)	13,6 (8,3–22,4)
Dia 28	227,4 (164,5–314,2)	15,3 (9,1–25,8)
Dia 56	197,2 (141,8–274,3)	12,3 (7,9–19,1)
Dia 91	197,7 (142,2–274,7)	14,1 (8,6–23,2)
DENV-2		
Pré-vacinação	13,3 (10,5–16,8)	9,2 (6,3–13,5)
Dia 28	159,1 (117,3–215,7)	9,6 (6,6–14,1)
Dia 56	178,8 (133,3–239,9)	10,4 (7,1–15,0)

Dia 91	148,6 (111,0–198,9)	10,7 (7,1–16,0)
DENV-3		
Pré-vacinação	9,0 (7,5–10,8)	8,6 (5,9–12,6)
Dia 28	82,5 (60,8–112,0)	8,6 (6,0–12,2)
Dia 56	66,6 (49,2–90,0)	9,1 (6,2–13,2)
Dia 91	61,4 (45,3–83,3)	9,3 (6,2–14,1)
DENV-4		
Pré-vacinação	7,1 (6,2–8,1)	6,0 (5,0–7,1)
Dia 28	68,4 (51,6–90,7)	6,5 (5,3–8,0)
Dia 56	61,6 (47,6–79,7)	6,3 (5,2–7,6)
Dia 91	53,2 (40,5–69,9)	6,4 (5,3–7,7)

Um estudo clínico de fase III (DEN-03-IB) randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi conduzido em crianças e adultos com idade entre 12 e 59 anos. Os desfechos de imunogenicidade foram avaliados com o Conjunto por Protocolo (PPS, sigla em inglês) no estudo clínico de fase 3, e os resultados dos ensaios clínicos do conjunto Análise do Full Analysis Set (FAS, sigla em inglês) foram consistentes com as conclusões do conjunto PPS. Os desfechos da avaliação da imunogenicidade incluem as taxas de soroconversão e a média geométrica dos títulos (GMT, sigla em inglês). A soroconversão foi definida como um título VRNT60 \geq limite inferior de detecção para cada sorotipo do vírus da dengue pós-vacinação para participantes sem exposição prévia ao DENV, ou um aumento de quatro vezes ou mais nos títulos VRNT60 pós-vacinação para participantes previamente expostos ao DENV, até a visita do dia 28 pós-vacinação, bem como Semanas 12, 24, 52, 104 e 260. O ensaio de anticorpos séricos foi realizado usando um método validado em um laboratório centralizado. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Resumo do GMT por VRNT60 do estudo Fase 3 (população por protocolo, 12-59 anos)

Sorotipo	Visita	Butantan-DV (N=184)			Placebo (N=118)		
		n	GMT	IC 95% †	n	GMT	IC 95% †
DENV-1	Dia 0	184	62,4	(46,7 – 83,3)	118	39,4	(28,2 – 55,0)
	Dia 28	184	828,4	(704,0 – 974,8)	118	44,8	(31,7 – 63,3)
	Semana 12	184	589,0	(500,1 – 693,6)	118	40,3	(28,8 – 56,5)
	Semana 24	184	460,9	(391,4 – 542,7)	118	40,7	(29,3 – 56,5)
	Semana 52	184	326,6	(274,6 – 388,5)	117	42,8	(30,1 – 60,9)
	Semana 104	177	254,6	(211,2 – 306,9)	109	44,9	(31,3 – 64,5)
	Semana 260	160	196,4	(156,7 – 246,1)	64	58,9	(35,6 – 97,3)

Sorotipo	Visita	Butantan-DV (N=184)			Placebo (N=118)		
		n	GMT	IC 95% †	n	GMT	IC 95% †
DENV-2	Dia 0	184	53,2	(39,4 – 72,0)	118	32,9	(23,3 – 46,5)
	Dia 28	184	404,7	(333,5 – 491,1)	118	26,2	(19,1 – 36,0)
	Semana 12	184	397,3	(330,5 – 477,5)	118	26,8	(19,3 – 37,0)
	Semana 24	184	340,3	(283,8 – 408,1)	118	27,6	(19,9 – 38,3)
	Semana 52	184	243,6	(201,8 – 294,0)	117	33,1	(23,5 – 46,7)
	Semana 104	177	187,5	(153,1 – 229,5)	109	33,5	(23,4 – 48,2)
	Semana 260	160	146,0	(116,9 – 182,4)	64	46,4	(29,1 – 74,1)
DENV-3	Dia 0	184	35,4	(26,5 – 47,2)	118	27,7	(19,4 – 39,7)
	Dia 28	184	641,9	(534,3 – 771,2)	118	28,8	(20,1 – 41,4)
	Semana 12	184	363,4	(303,0 – 436,0)	118	27,4	(19,1 – 39,2)
	Semana 24	184	302,6	(252,2 – 363,1)	118	26,8	(18,9 – 38,0)
	Semana 52	184	206,5	(171,4 – 248,7)	117	27,4	(19,3 – 39,0)
	Semana 104	177	158,2	(129,6 – 193,2)	109	31,8	(22,1 – 45,6)
	Semana 260	160	117,8	(92,0 – 150,9)	64	37,9	(22,9 – 62,7)
DENV-4	Dia 0	184	46,3	(34,5 – 62,1)	118	35,4	(24,8 – 50,5)
	Dia 28	184	402,3	(328,8 – 492,3)	118	32,5	(23,3 – 45,5)
	Semana 12	184	221,8	(181,2 – 271,4)	118	26,2	(19,4 – 35,4)
	Semana 24	184	185,7	(152,5 – 226,0)	118	26,2	(19,3 – 35,5)
	Semana 52	184	133,0	(108,7 – 162,9)	117	28,1	(20,6 – 38,3)
	Week 104	177	107,4	(86,4 – 133,3)	109	30,6	(22,1 – 42,3)
	Week 260	160	85,1	(68,7 – 105,4)	64	34,1	(22,1 – 52,7)

† Para os desfechos contínuos, os ICs de 95% intragrupo são obtidos pela exponenciação dos ICs da média dos valores de log₂ com base na distribuição t.

N = Número de participantes randomizados e vacinados; n = Número de participantes que contribuíram para a análise.

IC = intervalo de confiança; GMT = título médio geométrico (1/diluição); VRNT60 = teste de neutralização com redução viral de 60%; NC = Não é possível calcular.

Referências Bibliográficas:

Kallás EG, Cintra MAT, Moreira JA, Patiño EG, Braga PE, Tenório JCV, Infante V, Palacios R, de Lacerda MVG, Batista Pereira D, da Fonseca AJ, Gurgel RQ, Coelho IC, Fontes CJF, Marques ETA, Romero GAS, Teixeira MM, Siqueira AM, Barral AMP, Boaventura VS, Ramos F, Elias Júnior E, Cassio de Moraes J, Covas DT, Kalil J, Precioso AR, Whitehead SS, Esteves-Jaramillo A, Shekar T, Lee JJ, Macey J, Kelner SG, Collier BG, Boulous FC, Nogueira ML. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan-Dengue Vaccine in Children and Adults. *N Engl J Med.* 2024 Feb 1;390(5):397-408. doi: 10.1056/NEJMoa2301790. PMID: 38294972.

Kallas EG, Precioso AR, Palacios R, Thomé B, Braga PE, Vanni T, Campos LMA, Ferrari L, Mondini G, da Graça Salomão M, da Silva A, Espinola HM, do Prado Santos J, Santos CLS, Timenetsky MDCST, Miraglia JL, Gallina NMF, Weiskopf D, Sette A, Goulart R, Salles RT, Maestri A, Sallum AME, Farhat SCL, Sakita NK, Ferreira JCOA, Silveira CGT, Costa PR, Raw I, Whitehead SS, Durbin AP, Kalil J. Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jul;20(7):839-850. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30023-2. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32220283.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A **Butantan-DV** contém vírus atenuados dos sorotipos 1, 2, 3 e 4 e é capaz de produzir uma resposta imune ativa humoral e celular no organismo humano para os 4 sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4).

Os anticorpos produzidos pela **Butantan-DV** agem impedindo a ligação do vírus da dengue nas células alvo ou prevenindo a liberação do vírion de RNA no citoplasma de células suscetíveis.

Propriedades farmacocinéticas

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com a **Butantan-DV**.

Dados de segurança pré-clínicos

Os estudos pré-clínicos realizados em camundongos SCID-HuH-7 e em macacos *Rhesus* demonstraram atenuação adequada das vacinas monovalentes que foram capazes de infectar os animais, sem causar a doença. Além disso, os estudos de segurança e toxicologia em macacos *Rhesus* também demonstraram que a **Butantan-DV** é segura e bem tolerada.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

A **Butantan-DV** é contraindicada para uso por:

- Indivíduos com histórico de reação alérgica grave e/ou anafilaxia a qualquer um dos componentes da vacina;
- Indivíduos com imunodeficiência primária, secundária e/ou imunossupressão devido a doença ou terapia (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Mulheres grávidas (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Mulheres em período de amamentação. (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas

Este medicamento é contraindicado para mulheres em período de amamentação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reação alérgica grave e/ou Anafilaxia

O tratamento médico apropriado deve ser utilizado para controlar reações alérgicas imediatas. Recomenda-se observação atenta durante pelo menos 15 minutos após a vacinação.

Uso em imunocomprometidos

O uso de corticosteroides sistêmicos equivalente à prednisona na dose de 2 mg/kg/dia, para criança, ou de 20 mg/dia, para adultos, por mais de uma semana nos três meses antes ou após a vacinação pode interferir na resposta imune à vacina.

O uso de quimioterápicos também podem levar a quadros de imunossupressão, comprometendo a eficácia e a segurança do paciente.

Reações relacionadas à ansiedade:

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

Doença concomitante:

A vacinação com a **Butantan-DV** deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave. A presença de uma infecção leve, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Gravidez e uso em mulheres em idade fértil:

A segurança desta vacina não foi testada em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos em animais com relação à toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. A quantidade de dados sobre o uso da **Butantan-DV** em mulheres grávidas é limitada, não sendo suficiente para concluir quanto à ausência de possíveis efeitos da vacina na gravidez, no desenvolvimento embriofetal, no parto e no desenvolvimento pós-natal.

Gravidez – Categoria C de risco

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

A vacina **Butantan-DV** é contraindicada para mulheres grávidas (veja seção 4. **CONTRA-**

INDICAÇÕES).

A **Butantan-DV** não foi estudada em mulheres grávidas.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas

Lactação

A segurança desta vacina não foi testada em mulheres em fase de amamentação. Não foram realizados estudos em animais para verificar se a vacina é excretada no leite.

Uso pediátrico

A vacina **Butantan-DV** está aprovada para uso na população pediátrica a partir de 12 anos e não deverá ser usada na população abaixo dessa idade.

Uso em idosos

A segurança e eficácia desta vacina não foram avaliadas na população de 60 anos ou mais.

Limitações de eficácia da vacina

Como acontece com qualquer vacina, uma resposta imune protetora contra todos os sorotipos pode não ocorrer após a vacinação em todas as pessoas, principalmente naquelas imunocomprometidas, que têm o sistema imunológico deficitário. Além disso, a resposta protetora induzida pela vacina pode diminuir ao longo do tempo (vide 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA) e não se sabe se uma ausência de proteção poderia resultar em um aumento na gravidade da dengue. Recomenda-se para todas as pessoas a continuação das medidas de proteção pessoal contra picadas de mosquitos após a vacinação.

A resposta imunológica à vacina pode ser alterada se o paciente estiver sob tratamento imunossupressor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As vacinas de vírus vivos devem ser administradas 14 a 30 dias antes da introdução e somente após três a seis meses do término da terapia imunodepressora (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Pacientes recebendo corticoide podem ser vacinados um mês após a interrupção do tratamento.

Administração concomitante com outras vacinas

Não há dados de eficácia e segurança da administração concomitante da **Butantan-DV** com outras vacinas.

Se a **Butantan-DV** for administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, as vacinas devem sempre ser administradas em locais de injeção diferentes.

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

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A **Butantan-DV** deve ser armazenada e transportada sob refrigeração e conservada entre 2°C e 8°C. Não congelar. Armazenar na embalagem original para proteger da luz.

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da **Butantan-DV** é de 18 meses, a partir da data de fabricação. A data de validade refere-se ao último dia do mês. Não utilize a vacina com o prazo de validade vencido, pois ela pode não produzir os efeitos desejados.

Depois de reconstituída, esta vacina deve ser utilizada imediatamente e o restante do diluente descartado.

Número de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas:

Antes da reconstituição, a **Butantan-DV** consiste em pastilha homogênea e branca/*Off White*, compacta.

O diluente é um líquido límpido, incolor e inodoro.

A **Butantan-DV** após reconstituição apresenta-se com aspecto líquido límpido.

O diluente e a vacina reconstituída devem ser visualmente inspecionados antes da administração para a detecção de qualquer partícula estranha e/ou variação do aspecto físico.

Esta vacina não deve ser utilizada caso haja alteração na coloração ou presença de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia:

A **Butantan-DV** é administrada em dose única de 0,5 mL. A necessidade de reforço não foi estabelecida.

Uso pediátrico:

A vacina **Butantan-DV** está aprovada para uso na população pediátrica a partir de 12 anos.

Nenhum ajuste de dose é necessário nessa população pediátrica.

Modo de usar:

Após reconstituição, aplicar apenas por via subcutânea.

A **Butantan-DV** deve ser administrada imediatamente após a reconstituição e o restante do diluente descartado.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos. Para precauções a tomar antes da administração da vacina, ver seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

Preparo para a administração:

A vacina deve ser reconstituída somente com o diluente fornecido.

A vacina reconstituída é uma solução líquida límpida. As vacinas devem ser inspecionadas visualmente quanto à existência de partículas e alterações de coloração antes da administração. Se alguma dessas condições existir, não administre a vacina.

A vacina e seu diluente são fornecidos sem as seringas e agulhas para reconstituição e administração.

A **Butantan-DV** deve ser manipulada por um profissional da saúde, seguindo as orientações abaixo para assegurar a correta técnica asséptica para a aspiração e administração do volume.

Para a reconstituição da vacina veja instruções abaixo:

- Retire as tampas metálicas dos frascos contendo o diluente e o pó liofilizado.
- Utilizando técnica asséptica, limpe o batoque (tampa de borracha) dos frascos com algodão de uso único.
- Coloque a agulha 25 x 0,70 mm no centro da tampa de borracha do frasco de diluente, certificando-se de que a agulha está em ângulo reto e não inclinada. (FIGURA 1)

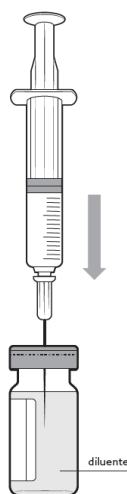


Figura 1 – Seringa com agulha inserida perpendicularmente ao centro do batoque do frasco de diluente.

- Inverta o frasco, mantendo-o em linha reta e aspire 0,7 mL do frasco de diluente para a seringa. (FIGURA 2)



Figura 2 – Aspirar 0,7 mL de diluente.

- Retire cuidadosamente a seringa acoplada à agulha e a reinsira no centro do batoque (tampa de borracha) do frasco com o pó liofilizado da vacina **Butantan-DV**.
- Injete lentamente todo o conteúdo aspirado do frasco de diluente (0,7 mL) na parede interna do frasco com pó liofilizado da vacina **Butantan-DV**. (FIGURA 3)

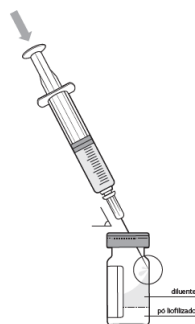


Figura 3 – Injetar lentamente o volume de 0,7 mL de diluente na parede interna do frasco contendo a vacina **Butantan-DV**.

- **Despreze o frasco do diluente com o volume restante. Este frasco não deverá ser utilizado para reconstituição de outras doses.**
- Homogeneize o conteúdo realizando um movimento rotativo do frasco em sentido único, sem produzir espuma. (FIGURA 4)

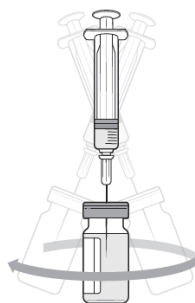


Figura 4 – Homogeneizar lentamente a vacina em movimentos circulares e sem produzir espuma.

- Com o frasco-ampola ao nível dos olhos, aspire a dose 0,5 mL da vacina. Caso haja bolha de ar no interior da seringa, ela deve ser retirada com a agulha ainda dentro do frasco. (FIGURA 5)

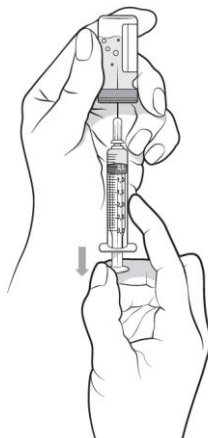


Figura 5 – Aspirar a dose (0,5 mL) da vacina.

- Remova cuidadosamente a seringa com a agulha do frasco.
- Após a aspiração da dose o excedente da vacina reconstituída deve ser descartado conforme procedimentos internos.
- Substitua a agulha 25 x 0,70 mm pela agulha 13 x 0,45 mm para administração subcutânea.
- **A dose deve ser aspirada imediatamente antes da administração da vacina, não podendo a seringa ser previamente preenchida.**

A vacina **Butantan-DV** deve ser administrada imediatamente após reconstituição. (ver seção 7. **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**).



9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do produto foi estabelecido baseado na análise dos dados de segurança agrupados dos estudos clínicos de fase 2 e 3 realizados em 5.884 participantes com idade entre 12 e 59 anos de idade que receberam uma dose da **Butantan-DV**.

A reação adversa local mais comum nos primeiros 21 dias após a administração da vacina foi dor no local de administração (16,1%). As reações adversas sistêmicas mais comuns nos primeiros 21 dias após a administração da vacina foram cefaleia (50,3%), erupção cutânea (30,2%), fadiga (31,5%), prurido (25%), mialgia (29,8%), dor ocular (25,22%), náuseas (16,5%), artralgia (19,4%), fotofobia (15,2%) e calafrios (13%). As intensidades das reações adversas foram geralmente de grau 1 (leve) e grau 2 (moderada) e tiveram duração média em torno de 5,5 dias.

Viremia vacinal

A viremia da **Butantan-DV** foi avaliada em um estudo clínico de fase 2 com 90 participantes adultos. A viremia vacinal foi observada em 63,8% (IC 95%: 49,6%–7,4%) dos participantes que completaram pelo menos 1 visita de segurança, independente da exposição prévia, e a maior frequência de participantes com viremia foi observada no 9º dia após a vacinação. Após o 21º de vacinação não foi mais observada viremia em nenhum dos participantes.

Dentre os participantes que apresentaram viremia (n=55), 48/55 (87,3%) foram sintomáticos e todos apresentaram sintomas semelhantes à dengue (“*dengue-like*”), sendo que os mais frequentes foram: erupção cutânea/exantema (67,3%), cefaleia (49,1%), mialgia (21,8%), prurido (20%), dor ocular (14,5%), artralgia (10,9%), fadiga (10,9%), pirexia (5,4%), náusea (3,6%), fotofobia (3,6%) e calafrio (1,8%). Além dos sintomas semelhantes à dengue, foram reportados outros sintomas muito comuns: aumento de ALT (20%), leucopenia (14,5%) e neutropenia (12,7%). Nenhum destes casos necessitaram de internação.

Reações adversas tabuladas:

As reações adversas foram classificadas de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção:

Muito comum: $\geq 10\%$

Comum: $\geq 1\%$ e $<10\%$

Incomum: $\geq 0,1\%$ e $<1\%$

Raro: $\geq 0,01\%$ e $<0,1\%$

Muito raro: $< 0,01\%$ incluindo relatos isolados

Desconhecido: não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

Tabela 6. Reações adversas à Butantan-DV.

Sistema Órgão Classe (SOC)	Frequência	Reação Adversa MedDRA Preferred Term (PT)
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Muito comum	Leucopenia
	Comum	Neutropenia, Diminuição da hemoglobina, Linfopenia, Trombocitopenia, Linfocitose
	Incomum	Linfadenopatia

Distúrbios oculares	Muito comum	Dor ocular, Fotofobia
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Náuseas
	Comum	Diarreia
	Incomum	Úlcera aftosa
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum	Fadiga, Dor no local da administração, Calafrios
	Comum	Pirexia, Reações no local da administração (eritema, prurido, inchaço e induração)
Investigações	Muito Comum	Alanina aminotransferase aumentada
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Incomum	Apetite diminuído
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Mialgia, Artralgia
	Incomum	Dor no pescoço
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia
	Comum	Tontura
Distúrbio do sistema imunitário	Incomum	Hipersensibilidade (início tardio)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Incomum	Rinorreia
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	Muito Comum	Erupção Cutânea (exantema), Prurido
	Incomum	Urticária

Reações raras: Observadas durante os estudos clínicos de fase 2 e 3 com 5.884 vacinados: infecção viral inespecífica (sintomas semelhantes à dengue) (0,02%), síndrome de Guillain-Barré (0,02%), trombose do seio transversal (0,02%) e parestesia no local da administração (0,07%).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos

imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Notifique também os eventos adversos e/ou queixas técnicas para a empresa através do Serviço de Atendimento ao Consumidor através do telefone 0800 701 2850 ou e-mail sac@butantan.gov.br

10. SUPERDOSE

Não houve caso de superdosagem nos ensaios clínicos.

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

DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.2234.0057

Registrado e produzido por:

INSTITUTO BUTANTAN

Av. Dr. Vital Brasil, 1500 - Butantã

CEP 05503-900 - São Paulo/SP - Brasil

CNPJ: 61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850

e-mail: sac@butantan.gov.br

Uso sob prescrição.

Venda proibida ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/12/2025.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera a Bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data expediente	Nº Expediente	Assunto	Data Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões e VP/VPS	Apresentações Relacionadas
-	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/02/2025	0175370/25-3	12333 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto NOVO - VACINAS	08/12/2025	Inclusão inicial	VP/VPS	Todas