

MENACTRA®
VACUNA ANTIMENINGOCÓCICA POLISACÁRIDA (GRUPOS A, C, Y y W-135) CONJUGADA
CON TOXOIDE DIFTÉRICO
Solución para inyección intramuscular

Industria de origen: Estados Unidos de Norteamérica
Receta

Venta Bajo

COMPOSICIÓN

Cada dosis de 0,5 ml de vacuna contiene:

Polisacárido meningocócico (serogrupo A) (conjugado monovalente)..... 4 mcg / dosis

Polisacárido meningocócico (serogrupo C) (conjugado monovalente)..... 4 mcg / dosis

Polisacárido meningocócico (serogrupo Y) (conjugado monovalente)..... 4 mcg / dosis

Polisacárido meningocócico (serogrupo W-135) (conjugado monovalente).. 4 mcg / dosis

Proteína de toxoide diftérico (proteína portadora)48 mcg / dosis*

Excipientes:

Cloruro de Sodio 4,35 mg (0,85 %)

(En solución salina fisiológica al 0,85% y en solución salina fosfato tamponada de 0,5 M con pH de 6,8)

Fosfato de Sodio dibásico anhidro..... 0,348 mg (10 mM)

(En solución salina fosfato tamponada de 0,5 M con pH de 6,8)

Fosfato de Sodio monobásico monohidrato 0,352 mg (10 mM)

(En solución salina fosfato tamponada de 0,5 M con pH de 6,8)

* La cantidad de toxoide diftérico es aproximada y depende de la proporción entre el polisacárido conjugado y la proteína

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Prevención de la enfermedad meningocócica invasiva producida por *Neisseria meningitidis*, serogrupos A, C, Y y W-135.

DESCRIPCIÓN

Menactra® es una vacuna estéril, para la administración por vía intramuscular, que contiene antígenos de polisacáridos capsulares de los serogrupos A, C, Y y W-135 de *N. meningitidis* conjugados en forma individual con la proteína del toxoide diftérico. Las cepas de *N. meningitidis* A, C, Y y W-135 se cultivan en agar de Mueller Hinton y en medio de Watson Scherp que contiene ácido casamino. Los polisacáridos se extraen de las células de *N. meningitidis* y se purifican mediante centrifugación, precipitación con detergente, precipitación con alcohol, extracción con solvente y diafiltración. A fin de preparar los polisacáridos para su conjugación, se despolimerizan, se derivatizan y se purifican mediante diafiltración. La toxina diftérica deriva del *Corynebacterium diphtheriae* que crece en medio de cultivo modificado que contiene caseína hidrolizada y se detoxifica con formaldehído. La proteína del toxoide diftérico se purifica mediante fraccionamiento con sulfato de amonio y diafiltración. Los polisacáridos derivatizados se unen en forma covalente con el toxoide diftérico y se purifican mediante diafiltración en serie. Los cuatro componentes meningocócicos, presentes como glicoconjugados individuales específicos de serogrupo, componen la vacuna formulada final. No se añaden conservantes ni adyuvantes durante la elaboración. Cada dosis de 0,5 ml puede contener cantidades residuales de formaldehído menores a 2,66 mcg (0,000532%) valor calculado. La potencia de Menactra se determina cuantificando la cantidad de cada antígeno de polisacárido conjugado con la proteína de toxoide diftérico y la cantidad de polisacárido no conjugado presente.

Menactra se elabora en forma de líquido estéril, de aspecto transparente a levemente turbio. Cada dosis de 0,5 ml de vacuna está formulada en una solución isotónica de cloruro de sodio tamponada con fosfato de sodio que contiene 4 mcg de cada uno de los polisacáridos meningocócicos A, C, Y y W-135 conjugados con aproximadamente 48 mcg de proteína portadora de toxoide diftérico.

El tapón del vial no contiene látex de goma natural.

INDICACIONES Y USO

Menactra, vacuna antimeningocócica polisacárida (grupos A, C, Y y W-135) conjugada con toxoide diftérico, está indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135 de *Neisseria meningitidis*.

Menactra está aprobada para utilizarse en personas de 9 meses a 55 años de edad.

Menactra no previene la enfermedad causada por el serogrupo B de *N. meningitidis*.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Clasificación ATC: J07AH - Grupo fármaco-terapéutico: Vacunas antimeningocócicas.

Mecanismo de acción:

La presencia de anticuerpos bactericidas anti-polisacárido capsular meningocócico se ha asociado con protección contra la enfermedad meningocócica invasiva. Menactra induce la producción de anticuerpos bactericidas específicos contra los polisacáridos capsulares de los serogrupos A, C, Y y W-135.

Eficacia:

El ensayo bactericida sérico (SBA) utilizado para analizar los sueros contenía una fuente exógena de complemento, ya sea humano (SBA-H) o de cría de conejo (SBA-BR).

La respuesta a la vacunación luego de dos dosis de vacuna administradas a niños de 9 y 12 meses de edad y luego de una dosis de vacuna administrada a niños de 2 a 10 años de edad se evaluó a través de la proporción de participantes que tuvieran un título de anticuerpos SBA-H de 1:8 o mayor para cada serogrupo. En personas de 11 a 55 años, la respuesta a la vacunación con una única dosis de vacuna se evaluó mediante la proporción de participantes con un aumento de 4 veces o más en los anticuerpos bactericidas a cada serogrupo medidos con SBA-BR. En personas de 2 a 55 años, la eficacia de la vacuna luego de una única dosis se infirió a partir de la demostración de equivalencia inmunológica a una vacuna de polisacárido meningocócico autorizada en EE.UU., la vacuna Menomune-A/C/Y/W-135, evaluada mediante el ensayo SBA.

Inmunogenicidad:

Niños de 9 a 12 meses de edad:

En un estudio multicéntrico aleatorizado que se efectuó en EE.UU., se administró Menactra a niños a los 9 y 12 meses de edad. La primera dosis de Menactra se administró sola, seguida por una segunda dosis de Menactra administrada sola (N=404) o con la vacuna MMRV (N=302) o con la vacuna PCV7 (N=422). Se obtuvieron muestras de suero de todos los participantes aproximadamente 30 días después de la última vacunación. No se observaron diferencias sustanciales en las características demográficas entre los grupos de vacuna. La mediana del rango de edad para la administración de la primera dosis de Menactra fue de 278-279 días de edad.

Tabla 1: Respuestas de anticuerpos bactericidas^a 30 días después de una segunda dosis de Menactra administrada sola o en forma concomitante con las vacunas MMRV o PCV7 a los 12 meses de edad.

		Vacunaciones administradas a los 12 meses de edad después de una dosis de Menactra aplicada a los 9 meses de edad					
		Menactra		Menactra + MMRV		Menactra + PCV7	
		(N = 272-277) ^b		(N = 177-180) ^b		(N = 264-267) ^b	
Serogrupo			(IC del 95%) ^c		(IC del 95%) ^c		(IC del 95%) ^c
A	% ≥1:8 ^d	95,6	(92,4; 97,7)	92,7	(87,8; 96,0)	90,5	(86,3; 93,8)
	GMT	54,9	(46,8; 64,5)	52,0	(41,8; 64,7)	41,0	(34,6; 48,5)
C	% ≥1:8 ^d	100,0	(98,7; 100,0)	98,9	(96,0; 99,9)	97,8	(95,2; 99,2)
	GMT	141,8	(123,5; 162,9)	161,9	(136,3; 192,3)	109,5	(94,1; 127,5)
Y	% ≥1:8 ^d	96,4	(93,4; 98,2)	96,6	(92,8; 98,8)	95,1	(91,8; 97,4)
	GMT	52,4	(45,4; 60,6)	60,2	(50,4; 71,7)	39,9	(34,4; 46,2)
W-135	% ≥1:8 ^d	86,4	(81,8; 90,3)	88,2	(82,5; 92,5)	81,2	(76,0; 85,7)
	GMT	24,3	(20,8; 28,3)	27,9	(22,7; 34,3)	17,9	(15,2; 21,0)

^a Ensayo bactericida sérico con una fuente exógena de complemento humano (SBA-H).

^b N = número de participantes que tienen por lo menos un resultado de serología válido de una muestra de sangre obtenida entre los días 30 y 44 después de la vacunación.

^c Los IC del 95% de las proporciones se calculan sobre la base del método exacto de Clopper-Pearson y la aproximación normal de los títulos medios geométricos (GMT).

^d Proporción de participantes que desarrollaron un título SBA-H por lo menos de 1:8 treinta días después de la segunda dosis de Menactra.

La administración de Menactra a niños a los 12 y 15 meses de edad se evaluó en un estudio realizado en EE.UU. Antes de la primera dosis, el 33,3% [n=16/48] de los participantes tenían un título SBA-H ≥1:8 respecto del serogrupo A y 0-2% [n=0-1 de 50-51] respecto de los serogrupos C, Y y W-135. Después de la segunda dosis, los porcentajes de participantes con un título de SBA-H ≥1:8 eran los siguientes: 85,2%, serogrupo A [n=46/54]; 100,0%, serogrupo C [n=54/54]; 96,3%, serogrupo Y [n=52/54]; 96,2%, serogrupo W-135 [n=50/52].

Personas de 2 a 55 años de edad

La inmunogenicidad se evaluó en tres estudios clínicos comparativos, aleatorizados, multicéntricos y controlados con un principio activo realizados en EE.UU. donde se inscribieron niños (de 2 a 10 años de edad), adolescentes (de 11 a 18 años de edad) y adultos (de 18 a 55 años de edad). Los participantes recibieron una única dosis de Menactra (N=2.526) o de Menomune-A/C/Y/W-135 (N=2.317). En todos los grupos etarios estudiados, se obtuvieron muestras de suero antes y aproximadamente 28 días después de la vacunación. [Los procedimientos de ciego para las evaluaciones de seguridad se describen en la sección "REACCIONES ADVERSAS"].

En cada uno de los estudios, no se registraron diferencias sustanciales en las características demográficas entre los grupos de vacuna, los subgrupos de inmunogenicidad o la población general del estudio. En el estudio realizado en niños de 2 a 10 años de edad, la mediana de la edad de los

participantes era de 3 años; el 95% completaron el estudio. En el estudio realizado en adolescentes, la mediana de la edad de ambos grupos era 14 años; el 99% completaron el estudio. En el estudio realizado en adultos, la mediana de la edad de ambos grupos era 24 años; el 94% completaron el estudio.

Immunogenicidad en niños de 2 a 10 años de edad:

En 1.408 niños de 2 a 10 años inscriptos, las respuestas inmunitarias evaluadas en un subgrupo de los participantes que recibieron Menactra (de 2 a 3 años, n=52; de 4 a 10 años, n=84) y los participantes que recibieron Menomune-A/C/Y/W-135 (de 2 a 3 años, n=53; de 4 a 10 años, n=84) fueron comparables para los cuatro serogrupos (Tabla 2).

Tabla 2: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas^a a Menactra y Menomune-A/C/Y/W-135, 28 días después de la vacunación, en un subgrupo de participantes de 2 a 3 años y de 4 a 10 años de edad

		De 2 a 3 años				De 4 a 10 años			
		Menactra		Menomune-A/C/Y/W-135		Menactra		Menomune-A/C/Y/W-135	
		N ^b = 48-52		N ^b = 50-53		N ^b = 84		N ^b = 84	
Serogrupo			(IC del 95%) ^c		(IC del 95%) ^c		(IC del 95%) ^c		(IC del 95%) ^c
A	% ≥1:8 ^d	73	(59,84)	64	(50,77)	81	(71,89)	55	(44,66)
	GMT	10	(8,13)	10	(7,12)	19	(14,26)	7	(6,9)
C	% ≥1:8 ^d	63	(48,76)	38	(25,53)	79	(68,87)	48	(37,59)
	GMT	27	(14,52)	11	(5,21)	28	(19,41)	12	(7,18)
Y	% ≥ 1:8 ^d	88	(75,95)	73	(59,84)	99	(94,100)	92	(84,97)
	GMT	51	(31,84)	18	(11,27)	99	(75,132)	46	(33,66)
W-135	% ≥1:8 ^d	63	(47,76)	33	(20,47)	85	(75,92)	79	(68,87)
	GMT	15	(9,25)	5	(3,6)	24	(18,33)	20	(14,27)

^a Ensayo bactericida sérico con una fuente exógena de complemento humano (SBA-H).

^b N = número de participantes del subconjunto con por lo menos un resultado válido de serología el día 0 y el día 28.

^c El IC del 95% del título medio geométrico (GMT) se calculó sobre la base de una aproximación a la distribución normal.

^d La proporción de participantes que desarrollaron un título SBA-H de por lo menos 1:8 se evaluó utilizando un margen de no inferioridad del 10% y un índice de error tipo I unilateral de 0,025.

En el subgrupo de participantes de 2 a 3 años de edad con títulos pre-vacunación no detectables (títulos de SBA-H <1:4 el día 0), los índices de seroconversión (definidos como la proporción de participantes con títulos de SBA-H ≥1:8 el día 28) fueron similares entre los vacunados con Menactra y los vacunados con Menomune-A/C/Y/W-135. Los participantes vacunados con Menactra alcanzaron los siguientes índices de seroconversión: 57%, serogrupo A (n=12/21); 62%, serogrupo C (n=29/47); 84%, serogrupo Y (n=26/31); 53%, serogrupo W-135 (n=20/38). Los índices de seroconversión de los vacunados con Menomune-A/C/Y/W-135 fueron los siguientes: 55%, serogrupo A (n=16/29); 30%, serogrupo C (n=13/43); 57%, serogrupo Y (n=17/30); 26%, serogrupo W-135 (n=11/43).

En el subgrupo de participantes de 4 a 10 años de edad con títulos pre-vacunación no detectables (títulos de SBA-H <1:4 el día 0), los índices de seroconversión (definidos como la proporción de participantes con títulos de SBA-H ≥1:8 el día 28) fueron similares entre los vacunados con Menactra y los vacunados con Menomune-A/C/Y/W-135. Los participantes vacunados con Menactra alcanzaron los siguientes índices de seroconversión: 69%, serogrupo A (n=11/16); 81%, serogrupo C (n=50/62); 98%, serogrupo Y (n=45/46); 69%, serogrupo W-135 (n=27/39). Los índices de seroconversión de los vacunados con Menomune-A/C/Y/W-135 fueron los siguientes: 48%, serogrupo A (n=10/21); 38%, serogrupo C (n=19/50); 84%, serogrupo Y (n=38/45); 68%, serogrupo W-135 (n=26/38).

Immunogenicidad en adolescentes de 11 a 18 años de edad

Los resultados del estudio clínico comparativo realizado en 881 adolescentes de 11 a 18 años de edad mostraron que las respuestas inmunitarias a Menactra y Menomune-A/C/Y/W-135 fueron similares para los cuatro serogrupos (Tabla 3).

En los participantes con títulos pre-vacunación no detectables (títulos de SBA-BR <1:8 el día 0), los índices de seroconversión (definidos como la proporción de participantes que registraron un aumento de ≥ 4 veces en los títulos de SBA-BR el día 28) fueron similares entre los vacunados con Menactra y los vacunados con Menomune-A/C/Y/W-135. Los participantes vacunados con Menactra alcanzaron los siguientes índices de seroconversión: 100%, serogrupo A (n=81/81); 99%, serogrupo C (n=153/155); 98%, serogrupo Y (n=60/61); 98%, serogrupo W-135 (n=161/164). Los índices de seroconversión de los vacunados con Menomune-A/C/Y/W-135 fueron los siguientes: 100%, serogrupo A (n=93/93); 99%, serogrupo C (n=151/152); 100%, serogrupo Y (n=47/47); 99%, serogrupo W-135 (n=138/139).

Immunogenicidad en adultos de 18 a 55 años de edad

Los resultados del estudio clínico comparativo realizado en 2.554 adultos de 18 a 55 años de edad mostraron que las respuestas inmunitarias a Menactra y Menomune-A/C/Y/W-135 fueron similares para los cuatro serogrupos (Tabla 3).

Tabla 3: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas^a a Menactra y Menomune-A/C/Y/W-135, 28 días después de la vacunación, en participantes de 11 a 18 años y de 18 a 55 años de edad

		De 11 a 18 años				De 18 a 55 años			
		Menactra		Menomune-A/C/Y/W-135		Menactra		Menomune-A/C/Y/W-135	
		N ^b = 423		N ^b = 423		N ^b = 1280		N ^b = 1098	
Sero-grupo			(IC del 95%) ^c		(IC del 95%) ^c		(IC del 95%) ^c		(IC del 95%) ^c
A	% con aumento ≥ 4 veces ^d	92,7	(89,8; 95,0)	92,4	(89,5; 94,8)	80,5	(78,2; 82,6)	84,6	(82,3; 86,7)
	GMT	5483	(4920; 6111)	3246	(2910; 3620)	3897	(3647; 4164)	4114	(3832; 4417)
C	% con aumento ≥ 4 veces ^d	91,7	(88,7; 94,2)	88,7	(85,2; 91,5)	88,5	(86,6; 90,2)	89,7	(87,8; 91,4)
	GMT	1924	(1662; 2228)	1639	(1406; 1911)	3231	(2955; 3533)	3469	(3148; 3823)
Y	% con aumento ≥ 4 veces ^d	81,8	(77,8; 85,4)	80,1	(76,0; 83,8)	73,5	(71,0; 75,9)	79,4	(76,9; 81,8)
	GMT	1322	(1162; 1505)	1228	(1088; 1386)	1750	(1597; 1918)	2449	(2237; 2680)
W-135	% con aumento ≥ 4 veces ^d	96,7	(94,5; 98,2)	95,3	(92,8; 97,1)	89,4	(87,6; 91,0)	94,4	(92,8; 95,6)
	GMT	1407	(1232; 1607)	1545	(1384; 1725)	1271	(1172; 1378)	1871	(1723; 2032)

^a Ensayo bactericida sérico que utiliza complemento de cría de conejo (SBA-BR).

^b N = número de participantes del subconjunto con por lo menos un resultado válido de serología el día 0 y el día 28.

^c El IC del 95% del título medio geométrico (GMT) se calculó sobre la base de una aproximación a la distribución normal

^d Menactra resultó no inferior a Menomune-A/C/Y/W-135. La no inferioridad se evaluó mediante la proporción de participantes con un aumento de 4 veces o más en los títulos de SBA-BR para los serogrupos A, C, Y y W-135 de *N. meningitidis*, tomando un margen de no inferioridad del 10% y un índice de error unilateral tipo I del 0,05.

En los participantes con títulos pre-vacunación no detectables (títulos de SBA-BR <1:8 el día 0), los índices de seroconversión (definidos como la proporción de participantes que registraron un aumento de ≥ 4 veces en los títulos de SBA-BR el día 28) fueron similares entre los vacunados con Menactra y los vacunados con Menomune-A/C/Y/W-135. Los participantes vacunados con Menactra alcanzaron los siguientes índices de seroconversión: 100%, serogrupo A (n=156/156); 99%, serogrupo C (n=343/345); 91%, serogrupo Y (n=253/279); 97%, serogrupo W-135 (n=360/373). Los índices de seroconversión de los vacunados con Menomune-A/C/Y/W-135 fueron los siguientes: 99%, serogrupo A (n=143/144); 98%, serogrupo C (n=297/304); 97%, serogrupo Y (n=221/228); 99%, serogrupo W-135 (n=325/328).

Immunogenicidad en adolescentes y adultos tras la vacunación de refuerzo:

Para una descripción del diseño del estudio y el número de participantes, ver la sección "REACCIONES ADVERSAS- Experiencia en estudios clínicos, Estudio de vacunación de refuerzo. Antes de la revacunación, el porcentaje de participantes (n=781) con un título de SBA-H $\geq 1:8$ fue del 64,5%, el 44,2%, el 38,7% y el 68,5% para los serogrupos A, C, Y y W-135, respectivamente. Del subconjunto de

participantes del estudio (n=112) en quienes se evaluó la respuesta de SBA-H el día 6, el 86,6%, el 91,1%, el 94,6% y el 92,0% desarrollaron un aumento de ≥ 4 veces en los títulos de SBA-H para los serogrupos A, C, Y y W-135, respectivamente. La proporción de participantes (n=781) que experimentaron un aumento de ≥ 4 veces en los títulos de SBA-H el día 28 fue del 95,0%, el 95,3%, el 97,1% y el 96% para los serogrupos A, C, Y y W-135, respectivamente. La proporción de participantes que desarrollaron un título de SBA-H $\geq 1:8$ el día 28 fue $>99\%$ para cada serogrupo.

Administración de vacunas concomitantes

MMRV (o MMR + V) o PCV7:

En un estudio controlado con un principio activo que se llevó a cabo en EE.UU., 1.179 niños a los 9 y 12 meses de edad recibieron Menactra. A los 12 meses de edad, estos niños recibieron Menactra en forma concomitante con MMRV (N=616) o MMR + V (N=48) o PCV7 (N=250). Otro grupo de niños de 12 meses de edad recibieron MMRV + PCV7 (N=485). Se tomaron muestras de suero aproximadamente 30 días después de la última vacunación. Las respuestas de anticuerpos contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela entre los niños que recibieron Menactra y MMRV (o MMR y V) fueron comparables a las respuestas de anticuerpos correspondientes entre los niños que recibieron MMRV y PCV7.

Cuando se administró Menactra en forma concomitante con la vacuna PCV7, el criterio de no inferioridad para la comparación de las GMC de IgG anti-neumococos (límite superior del IC bilateral del 95% de la proporción de GMC ≤ 2) no se cumplió con 3 de los 7 serotipos (4, 6B, 18C). En un subgrupo de participantes con muestras de suero disponibles, los datos de GMT del ensayo de opsonofagocitosis de neumococos fueron coherentes con los datos de GMC de IgG.

Vacuna Td:

En un estudio controlado, aleatorizado y con doble ciego, 1.021 participantes de 11 a 17 años de edad recibieron las vacunas Td y Menactra en forma concomitante (N=509) o bien Td seguida de Menactra un mes después (N=512). Se tomaron muestras de suero aproximadamente 28 días después de cada vacunación respectiva. La proporción de participantes con un aumento de 4 veces o más en los títulos de SBA-BR de los serogrupos meningocócicos C, Y y W-135 fue mayor cuando Menactra se administró en forma concomitante con la vacuna Td (86-96%) que cuando se administró un mes después de la vacuna Td (65-91%). Las respuestas de anticuerpos anti-tétanos y anti-difteria fueron similares en ambos grupos del estudio.

Typhim Vi

En un estudio controlado, aleatorizado y con doble ciego, 945 participantes de 18 a 55 años de edad recibieron las vacunas Typhim Vi y Menactra en forma concomitante (N=469) o bien Typhim Vi seguida de Menactra un mes después (N=476). Se tomaron muestras de suero aproximadamente 28 días después de cada vacunación respectiva. Las respuestas de anticuerpos a los componentes de Menactra y Typhim Vi fueron similares en ambos grupos del estudio.

DTaP (TRIACEL) e IPV (IMOVAX POLIO)

En un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico y de grupos paralelos, realizado en EE.UU. en niños de entre 4 y 6 años de edad, Menactra se administró de la siguiente manera: 30 días después de la administración concomitante de DTaP (TRIACEL, Sanofi Pasteur Limited) + IPV (IMOVAX POLIO, Sanofi Pasteur SA [Grupo A]; en forma concomitante con DTaP, seguida 30 días después por IPV [Grupo B]; en forma concomitante con IPV, seguida 30 días después por DTaP [Grupo C]. Se tomaron muestras de suero aproximadamente 30 días después de cada vacunación respectiva [Ver la sección "REACCIONES ADVERSAS -Experiencia en estudios clínicos"].

Cuando Menactra se administró 30 días después de DTaP (e IPV) [Grupo A], se observaron valores GMT de SBA-H significativamente menores contra los 4 serogrupos meningocócicos en comparación con Menactra (e IPV) administrada 30 días antes de DTaP [Grupo C]. Cuando Menactra se administró en forma concomitante con DTaP [Grupo B], los valores GMT de SBA-H contra los serogrupos meningocócicos A, C y W-135 fueron no inferiores a los observados luego de Menactra (e IPV) [Grupo C]. El criterio de no inferioridad no se cumplió por un escaso margen en el caso del serogrupo meningocócico Y. La no inferioridad de los GMT de SBA-H tras la administración concomitante de Menactra y DTaP en comparación con los GMT observados tras la administración concomitante de

Menactra e IPV se confirmaba si el límite superior del IC bilateral del 95% de (GMT_{GrupoC} dividido por GMT_{GrupoB}) computado por separado para cada uno de los serogrupos era <2 .

Los GMT respectivos de SBA-H y la proporción (%) de los participantes del estudio de los grupos A, B y C que desarrollaron un título de SBA-H $\geq 1:8$ se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Respuestas de anticuerpos bactericidas^a 30 días después de la administración de Menactra sola o de manera concomitante con DTaP o IPV

		Vacunas administradas en la visita 1 y 30 días después en la visita 2					
		Grupo A DTaP + IPV Menactra		Grupo B Menactra + DTaP IPV		Grupo C Menactra + IPV DTaP	
		(N=250) ^b		(N=238) ^b		(N=121) ^b	
Serogrupo			(IC del 95%) ^c		(IC del 95%) ^c		(IC del 95%) ^c
A	% $\geq 1:8$ ^d	49,6	(41,0; 58,3)	67,2	(58,4; 75,1)	64,4	(54,4; 73,6)
	GMT	6,7	(5,7; 8,0)	10,8	(8,7; 13,3)	10,4	(8,1; 13,3)
C	% $\geq 1:8$ ^d	20,3	(13,9; 28,0)	50,4	(41,5; 59,2)	50,5	(40,5; 60,5)
	GMT	3,3	(2,7; 3,9)	8,1	(6,3; 10,5)	7,8	(5,8; 10,7)
Y	% $\geq 1:8$ ^d	44,2	(35,8; 52,9)	80,2	(72,3; 86,6)	88,5	(80,7; 93,9)
	GMT	6,5	(5,1; 8,2)	18,1	(14,2; 22,9)	26,2	(20,0; 34,4)
W-135	% $\geq 1:8$ ^d	55,1	(46,4; 63,5)	87,8	(80,9; 92,9)	82,7	(74,0; 89,4)
	GMT	8,4	(6,7; 10,6)	22,8	(18,5; 28,1)	21,7	(16,6; 28,4)

^a Ensayo bactericida sérico con una fuente exógena de complemento humano (SBA-H).

^b N = número total de los sujetos en la población del estudio por grupo.

^c Los IC del 95% de las proporciones se calculan sobre la base del método exacto de Clopper-Pearson y la aproximación normal de los títulos medios geométricos (GMT).

^d Proporción de participantes que desarrollaron un título SBA-H por lo menos de 1:8 30 días después de Menactra.

Cuando Menactra se administró en forma concomitante con DTaP, las respuestas de anticuerpos frente a los tres antígenos pertúsicos (toxina pertúsica, hemaglutinina filamentosa y pertactina) (GMCs), toxina tetánica (% de participantes con concentraciones de anticuerpos $\geq 1,0$ UI/ml) y toxina diftérica (% de participantes con concentraciones de anticuerpos $\geq 1,0$ UI/ml) fueron no inferiores a las observadas luego de DTaP e IPV. Los valores de GMC de anti-fimbrias pertúsicas fueron levemente inferiores cuando Menactra y DTaP se administraron en forma concomitante.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosis y esquema de vacunación:

Menactra se administra en una dosis de 0,5 ml mediante inyección intramuscular. No administre la vacuna por vía endovenosa ni subcutánea.

Vacunación primaria:

- En niños de 9 a 23 meses de edad, Menactra se administra en una serie de 2 dosis con un intervalo de tres meses entre dosis.
- Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una sola dosis de Menactra.

Vacunación de refuerzo:

- Puede administrarse una dosis única de refuerzo a personas de 15 a 55 años de edad que estén en riesgo continuo de contraer la enfermedad meningocócica, si han pasado por lo menos 4 años desde la dosis anterior.

Preparación para la administración:

Menactra es una solución transparente a ligeramente turbia. Los medicamentos parenterales deben someterse a inspección visual para verificar si existen partículas o decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Si se observa cualquiera de estas condiciones, no debe aplicarse la vacuna.

Retire del vial monodosis la dosis de vacuna de 0,5 ml con una aguja y jeringa estériles.

CONTRAINDICACIONES

Reacción alérgica grave (p. ej. anafilaxia) luego de una dosis previa de una vacuna que contenga polisacáridos capsulares meningocócicos, toxoide diftérico o vacuna con CRM₁₉₇, o a cualquier componente de Menactra [Ver la sección "DESCRIPCIÓN"].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de Guillain-Barré:

Las personas que han sido diagnosticadas previamente con el síndrome de Guillain-Barré (SGB) pueden presentar un riesgo mayor de SGB después de recibir la vacuna Menactra. La decisión de administrar la vacuna Menactra debe tomar en cuenta los posibles riesgos y beneficios.

Se ha informado SGB en relación temporal tras la administración de Menactra. El riesgo de SGB después de la vacunación con Menactra se evaluó en un estudio de cohortes retrospectivo posterior a la comercialización [Ver la Sección "REACCIONES ADVERSAS "Experiencia posterior a la comercialización"].

Prevención y manejo de las reacciones alérgicas a la vacuna:

Antes de la administración, el profesional de la salud debe revisar los antecedentes de inmunización relacionados con una posible sensibilidad a la vacuna y con reacciones adversas relacionadas con vacunaciones previas con el fin de permitir una evaluación de los beneficios y riesgos. Se debe disponer de epinefrina, así como de otros agentes adecuados para el control de reacciones alérgicas inmediatas a fin de tratar reacciones anafilácticas agudas.

Inmunocompetencia alterada

Respuesta inmunitaria reducida

Algunos individuos con inmunocompetencia alterada, incluidos algunos individuos que reciben terapia inmunosupresora, pueden tener una menor respuesta inmunitaria a Menactra.

Deficiencia del complemento

Las personas con ciertas deficiencias del complemento y las personas que reciben tratamiento que inhibe la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) están en mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *N meningitidis*, incluyendo la enfermedad invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135, incluso si desarrollan anticuerpos después de la vacunación con Menactra [Ver la Sección CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES].

Limitaciones de la efectividad de la vacuna:

Menactra podría no proteger a todos los vacunados.

Síncope:

Se han informado casos de síncope (desmayos) después de la administración de Menactra. Se deben implementar procedimientos para prevenir lesiones por caídas y manejar las reacciones de síncope

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Administración concomitante con otras vacunas

La vacuna Menactra se administró de manera concomitante con Typhim Vi® [vacuna antitifoidea de polisacárido Vi] y vacuna de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos para uso en adultos (Td), en personas de 18 a 55 y de 11 a 17 años de edad, respectivamente. En niños de entre 4 y 6 años de edad, Menactra se co-administró con TRIACEL, Vacuna adsorbida de componentes pertússicos acelulares, toxoides diftérico y tetánico, (DTaP), y en niños menores de 2 años de edad, Menactra se co-administró con una o más de las siguientes vacunas: PCV7, MMR, V, MMRV o HepA [Ver las secciones "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES" y "REACCIONES ADVERSAS"].

Cuando se administren Menactra y DTaP a niños de 4 a 6 años de edad, deberá darse preferencia a la administración simultánea de las dos vacunas o a la administración de Menactra antes de DTaP. Se ha

demostrado que la administración de Menactra un mes después de DTaP ha reducido la respuesta de anticuerpos antimeningocócicos a Menactra. No existen datos disponibles para evaluar la respuesta inmunitaria a Menactra administrada a niños de menor edad luego de DTaP, como tampoco de la administración de Menactra a personas de <11 años de edad luego de otras vacunas que contengan toxoide diftérico [Ver las sección “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”].

La respuesta de anticuerpos neumocócicos a algunos serotipos presentes en la vacuna PCV7 disminuyó luego de la co-administración de Menactra y PCV7 [Ver la sección “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES - Administración de vacunas concomitantes”].

No mezclar Menactra con otras vacunas en la misma jeringa. Cuando Menactra se administra en forma concomitante con otras vacunas inyectables, deben aplicarse con jeringas distintas y en lugares de inyección separados.

Terapias inmunosupresoras

Las terapias inmunosupresoras, incluyendo irradiación, antimetabolitos, agentes alquilantes, fármacos citotóxicos y corticosteroides (utilizados en dosis mayores que las dosis fisiológicas) pueden reducir la respuesta inmunitaria a las vacunas.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo:

Registro de exposición durante el embarazo:

Existe un registro de exposición durante el embarazo en el cual se realiza un monitoreo de los desenlaces de los embarazos producidos en mujeres que estuvieron expuestas a Menactra durante el embarazo. Para inscribirse o para obtener información sobre el registro, por favor envíe un email a SanofiPasteurPharmaco@sanofi.com.

Resumen de riesgos:

Todos los embarazos implican un riesgo de malformaciones congénitas, pérdida del embarazo u otros desenlaces adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y de aborto espontáneo en los embarazos clínicamente confirmados es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. No existen estudios adecuados y bien controlados de la administración de Menactra realizados en mujeres embarazadas en EE. UU. Los datos disponibles sugieren que las tasas de defectos de nacimiento importantes y de aborto espontáneo en las mujeres que recibieron Menactra 30 días antes del embarazo o durante su transcurso concuerdan con las tasas de base estimadas.

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad para el desarrollo en ratones hembra que recibieron la administración de 0,1 ml (en dosis divididas) de Menactra antes del apareamiento y durante la gestación (una monodosis humana es 0,5 ml). El estudio no reveló evidencia alguna de daño al feto como consecuencia de Menactra [ver punto *Datos obtenidos en animales*].

Datos:

Datos obtenidos en seres humanos:

Existe un registro de embarazos que abarca un lapso de 11 años (2005-2016) y que incluye 222 informes de casos de exposición a Menactra producidos a partir de 30 días antes del embarazo o bien durante cualquier momento del embarazo. De tales informes, 87 casos tenían un desenlace conocido y con datos disponibles, y se los inscribió en el registro de embarazos antes de que se conocieran tales desenlaces. Los desenlaces entre estos embarazos con seguimiento prospectivo incluyeron 2 defectos de nacimiento importantes y 6 abortos espontáneos.

Datos obtenidos en animales:

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad para el desarrollo en ratones hembra. Los animales recibieron 0,1 ml de Menactra (en dosis divididas) en cada uno de los siguientes momentos de medición: 14 días antes del apareamiento, y en los días 6 y 18 de gestación (una monodosis humana es 0,5 ml). No hubo ningún caso de variaciones o malformaciones fetales relacionadas con la vacuna, y no se observó ningún efecto adverso sobre el desarrollo previo al destete en dicho estudio.

Lactancia:

Resumen de riesgos:

Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud deben considerarse en forma conjunta con la necesidad clínica de la madre de recibir Menactra y cualquier posible efecto adverso en el lactante que podría producirse a consecuencia de Menactra. No existen datos disponibles para evaluar los efectos de Menactra sobre el lactante o sobre la producción/secreción de leche.

Uso pediátrico:

Menactra no está aprobada para utilizarse en lactantes menores de 9 meses de edad. Los datos disponibles muestran que los lactantes a quienes se administraron tres dosis de Menactra (a los 2, 4 y 6 meses de edad) manifestaron una respuesta disminuida a cada serogrupo de la vacuna meningocócica en comparación con niños mayores que recibieron dos dosis a los 9 y 12 meses de edad.

Uso geriátrico:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Menactra en adultos mayores de 55 años de edad.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad

No se ha evaluado Menactra para estudiar su potencial carcinogénico o mutagénico o de alteración de la fertilidad masculina. Un estudio de toxicidad para el desarrollo en animales indicó que Menactra no tuvo efectos sobre la fertilidad femenina en ratones [véase el punto **Embarazo**].

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos:

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse en forma directa con los índices obtenidos en los estudios clínicos de otra vacuna, y tal vez no reflejen los índices observados en la práctica.

Niños de 9 a 12 meses de edad:

La seguridad de Menactra se evaluó en cuatro estudios clínicos donde se inscribieron 3.721 participantes, quienes recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños recibieron además una o más vacunas recomendadas [vacuna de virus vivos contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela (MMRV) o la vacuna triple viral (MMR) y la vacuna de virus vivos contra la varicela (V), cada una elaborada por Merck & Co., Inc., la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (proteína diftérica CRM₁₉₇) elaborada por Wyeth Pharmaceuticals Inc. (PCV7), la vacuna contra la hepatitis A elaborada por Merck & Co., Inc. (HepA)]. Un grupo de control de 997 niños se inscribió a los 12 meses de edad y recibió dos o más vacunas infantiles [MMRV (o MMR + V), PCV7, HepA] a los 12 meses de edad [Ver la Sección "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES - Administración de vacunas concomitantes"]. El 3% de las personas recibieron las vacunas MMR y V, en lugar de MMRV, a los 12 meses de edad.

El estudio de seguridad primaria fue un estudio controlado en el que se inscribieron 1.256 niños, quienes recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños recibieron las vacunas MMRV (o MMR + V), PCV7 y HepA. Un grupo de control de 522 niños recibió las vacunas MMRV, PCV7 y HepA. De los 1.778 niños, el 78% de los participantes (Menactra, N=1.056; grupo de control, N=322) se inscribieron en centros de los Estados Unidos (EE.UU.) y el 22% en un centro de Chile (Menactra, N=200; grupo de control, N= 200).

Personas de 2 a 55 años de edad:

La seguridad de Menactra se evaluó en ocho estudios clínicos en los cuales se inscribieron 10.057 participantes de 2 a 55 años de edad que recibieron Menactra y 5.266 participantes que recibieron Menomune®-A/C/Y/W-135, vacuna combinada de polisacáridos meningocócicos, grupos A, C, Y y W-135. No se observaron diferencias sustanciales en las características demográficas entre los grupos de vacuna. De las personas de 2 a 55 años de edad que recibieron Menactra, el 24,0%, 16,2%, 40,4% y 19,4% estaban incluidos en los grupos etarios de 2-10, 11-14, 15-25 y 26-55 años de edad, respectivamente. De las personas de 2 a 55 años de edad que recibieron Menomune-A/C/Y/W-135, el 42,3%, 9,3%, 30,0% y

18,5% estaban incluidos en los grupos etarios de 2-10, 11-14, 15-25 y 26-55 años de edad, respectivamente. Los tres estudios de seguridad primaria fueron estudios aleatorizados y controlados en forma activa en los cuales se inscribieron participantes de 2-10 años de edad (Menactra, N=1.713; Menomune-A/C/Y/W-135, N=1.519), de 11-18 años de edad (Menactra, N=2.270; Menomune-A/C/Y/W-135, N=972) y de 18-55 años de edad (Menactra, N=1.384; Menomune-A/C/Y/W-135, N=1.170), respectivamente. Entre los 3.232 niños de 2-10 años de edad, el 68% de los participantes (Menactra, N=1.164; Menomune-A/C/Y/W-135, N=1.031) se inscribieron en centros de EE.UU. y el 32% (Menactra, N=549; Menomune-A/C/Y/W-135, N=488) en un centro de Chile. La mediana de las edades de las subpoblaciones de Chile y EE.UU. fue de 5 y 6 años de edad, respectivamente. Todos los adolescentes y adultos se inscribieron en centros de EE.UU. Dado que la vía de administración era distinta para las dos vacunas (Menactra se administra por vía intramuscular y Menomune-A/C/Y/W-135 por vía subcutánea), el personal del estudio que recolectó los datos de seguridad era distinto del personal que administró las vacunas.

Estudio de la vacunación de refuerzo:

En un estudio abierto realizado en EE.UU., se inscribieron 834 personas para que recibieran una única dosis de la vacuna Menactra 4-6 años después de una dosis previa. La mediana de las edades de los participantes era de 17,1 años al momento de aplicarse la dosis de refuerzo.

Evaluación de seguridad:

Se monitoreó a los participantes después de cada vacunación durante 20 ó 30 minutos para detectar reacciones inmediatas, según el estudio. Se registraron las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas en un registro-diario durante 7 días consecutivos después de cada vacunación. Se vigiló a los participantes durante 28 días (30 días en el caso de los lactantes y los niños pequeños) para detectar eventos adversos no solicitados y durante 6 meses después de la vacunación para averiguar si realizaron visitas a una sala de emergencias o visitas no programadas a un consultorio médico, o si manifestaron eventos adversos graves. La información sobre eventos adversos no solicitados se obtuvo mediante entrevistas telefónicas o en una visita intermedia a la clínica. La información referida a eventos adversos manifestados en el período de 6 meses después de la vacunación se obtuvo mediante una entrevista telefónica guiada.

Eventos adversos graves en todos los estudios de seguridad:

Se informaron los eventos adversos graves (SAEs) durante un período de 6 meses después de las vacunaciones en las personas de 9 meses a 55 años de edad. En los niños que recibieron Menactra a los 9 meses y los 12 meses de edad, la tasa de casos de SAEs registrados fue de 2,0%-2,5%. En los participantes que recibieron una o más de las vacunas infantiles (sin que se les co-administrara Menactra) a los 12 meses de edad, la tasa de SAEs manifestados fue de 1,6%-3,6%, según el número y el tipo de las vacunas recibidas. En niños de 2-10 años de edad, la tasa de SAE fue del 0,6% luego de Menactra y del 0,7% luego de Menomune-A/C/Y/W-135. En adolescentes de 11 a 18 años de edad y adultos de 18 a 55 años de edad, la tasa de SAEs fue del 1,0% luego de Menactra y de 1,3% luego de Menomune-A/C/Y/W-135. En adolescentes y adultos, se produjeron SAEs con una tasa del 1,3% luego de la vacunación de refuerzo con Menactra.

Eventos adversos solicitados en los estudios de seguridad primaria:

Las reacciones adversas solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas informadas con mayor frecuencia dentro de los 7 días siguientes a la vacunación en niños de 9 y 12 meses de edad (Tabla 5) fueron sensibilidad e irritabilidad en el lugar de la inyección.

Las reacciones adversas solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas informadas con mayor frecuencia en niños estadounidenses de 2 a 10 años de edad (Tabla 6) fueron dolor en el lugar de la inyección e irritabilidad. Diarrea, somnolencia y anorexia también fueron frecuentes.

Las reacciones adversas en el lugar de la inyección y sistémicas solicitadas informadas con mayor frecuencia en adolescentes de 11 a 18 años de edad (Tabla 7) y adultos de 18 a 55 años de edad (Tabla 8), luego de una dosis única, fueron dolor en el lugar de la inyección, dolor de cabeza y fatiga. Con excepción del enrojecimiento en adultos, se informaron con mayor frecuencia reacciones en el lugar de la inyección tras la vacunación con Menactra que con Menomune-A/C/Y/W-135.

Tabla 5: Porcentaje de participantes estadounidenses que informaron reacciones adversas solicitadas dentro de los 7 días siguientes a la administración de la vacuna a los 9 y 12 meses de edad

Reacción	Menactra a los 9 meses de edad N ^d = 998 - 1.002			Menactra + PCV7 ^{a+} MMRV ^b + HepA ^c a los 12 meses de edad N ^d = 898 - 908			PCV7 ^{a+} MMRV ^b + HepA ^c a los 12 meses de edad N ^d = 302 - 307		
	Cualquiera	Grado 2	Grado 3	Cualquiera	Grado 2	Grado 3	Cualquiera	Grado 2	Grado 3
Local/en el lugar de la inyección									
Sensibilidad^e									
En el lugar de la inyección de Menactra	37,4	4,3	0,6	48,5	7,5	1,3	-	-	-
En el lugar de la inyección de PCV7	-	-	-	45,6	9,4	1,6	45,7	8,3	0,3
En el lugar de la inyección de MMRV	-	-	-	38,9	7,1	1,0	43,0	5,2	0,0
En el lugar de la inyección de HepA	-	-	-	43,4	8,7	1,4	40,9	4,6	0,3
Eritema^f									
En el lugar de la inyección de Menactra	30,2	2,5	0,3	30,1	1,3	0,1	-	-	-
En el lugar de la inyección de PCV7	-	-	-	29,4	2,6	0,2	32,6	3,0	0,7
En el lugar de la inyección de MMRV	-	-	-	22,5	0,9	0,3	33,2	5,9	0,0
En el lugar de la inyección de HepA	-	-	-	25,1	1,1	0,0	26,6	0,7	0,0
Hinchazón^f									
En el lugar de la inyección de Menactra	16,8	0,9	0,2	16,2	0,9	0,1	-	-	-
En el lugar de la inyección de PCV7	-	-	-	19,5	1,3	0,4	16,6	1,3	0,7
En el lugar de la inyección de MMRV	-	-	-	12,1	0,4	0,1	14,1	0,3	0,0
En el lugar de la inyección de HepA	-	-	-	16,4	0,7	0,2	13,5	0,0	0,3
Sistémicas									
Irritabilidad ^g	56,8	23,1	2,9	62,1	25,7	3,7	64,8	28,7	4,2
Llanto anormal ^h	33,3	8,3	2,0	40,0	11,5	2,4	39,4	10,1	0,7
Somnolencia ⁱ	30,2	3,5	0,7	39,8	5,3	1,1	39,1	5,2	0,7
Pérdida del apetito ^j	30,2	7,1	1,2	35,7	7,6	2,6	31,9	6,5	0,7
Vómitos ^k	14,1	4,6	0,3	11,0	4,4	0,2	9,8	2,0	0,0
Fiebre ^l	12,2	4,5	1,1	24,5	11,9	2,2	21,8	7,3	2,6

^a PCV7 (Pevnar[®]) = Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente.

^b MMRV (ProQuad[®]) = Vacuna de virus vivos contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela.

^c HepA (VAQTA[®]) = Vacuna inactivada contra la hepatitis A.

^d N = número de sujetos con datos disponibles.

^e Grado 2: Llora y se queja cuando se le toca el lugar de la inyección. Grado 3: Llora cuando se le mueve el miembro que recibió la inyección, o la movilidad del miembro que recibió la inyección se ve reducida.

^f Grado 2: ≥1,0 pulgadas a <2,0 pulgadas. Grado 3: ≥2,0 pulgadas.

^g Grado 2: Requiere una mayor atención. Grado 3: Inconsolable.

^h Grado 2: 1 a 3 horas. Grado 3: >3 horas.

ⁱ Grado 2: No se interesa por su entorno o no se despertó para una de sus comidas. Grado 3: Duerme la mayor parte del tiempo o le cuesta despertarse.

^j Grado 2: Se saltó por completo 1 o 2 tomas de leche/comidas. Grado 3: Se niega a comer ≥3 veces o rechaza la mayoría de las tomas de leche/comidas.

^k Grado 2: 2 a 5 episodios en 24 horas. Grado 3: ≥6 episodios en 24 horas, o requiere hidratación parenteral.

^l Grado 2: >38,5°C a ≤39,5°C. Grado 3: >39,5°C.

Tabla 6: Porcentaje de participantes estadounidenses de 2 a 10 años de edad que informaron reacciones adversas solicitadas en los 7 días siguientes a la administración de la vacuna

Reacción	Menactra N ^a = 1.156 - 1.157			Menomune-A/C/Y/W-135 N ^a = 1.027		
	Cualquiera	Grado 2	Grado 3	Cualquiera	Grado 2	Grado 3
Local/en el lugar de la inyección						
Dolor ^b	45,0	4,9	0,3	26,1	2,5	0,0
Enrojecimiento ^c	21,8	4,6	3,9	7,9	0,5	0,0

Induración ^c	18,9	3,4	1,4	4,2	0,6	0,0
Hinchazón ^c	17,4	3,9	1,9	2,8	0,3	0,0
Sistémicas						
Irritabilidad ^d	12,4	3,0	0,3	12,2	2,6	0,6
Diarrea ^e	11,1	2,1	0,2	11,8	2,5	0,3
Somnolencia ^f	10,8	2,7	0,3	11,2	2,5	0,5
Anorexia ^g	8,2	1,7	0,4	8,7	1,3	0,8
Artralgia ^h	6,8	0,5	0,2	5,3	0,7	0,0
Fiebre ⁱ	5,2	1,7	0,3	5,2	1,7	0,2
Rash ^j	3,4	-	-	3,0	-	-
Vómitos ^k	3,0	0,7	0,3	2,7	0,7	0,6
Convulsiones ^l	0,0	-	-	0,0	-	-

^a N = número total de sujetos que informaron al menos una reacción solicitada. La mediana de las edades de los participantes era de 6 años en ambos grupos de vacuna.

^b Grado 2: Interfiere con las actividades normales. Grado 3: Incapacitante, no desea mover el brazo.

^c Grado 2: 1,0-2,0 pulgadas. Grado 3: >2,0 pulgadas.

^d Grado 2: Duración de 1 a 3 horas. Grado 3: Duración >3 horas.

^e Grado 2: 3-4 episodios. Grado 3: ≥5 episodios.

^f Grado 2: Interfiere con las actividades normales. Grado 3: Incapacitante, no desea jugar o interactuar con otros.

^g Grado 2: Se saltó 2 comidas. Grado 3: Se saltó ≥3 comidas.

^h Grado 2: Menor rango de movimiento a causa del dolor o incomodidad. Grado 3: Incapacidad de mover las articulaciones principales a causa del dolor.

ⁱ Temperatura oral equivalente; Grado 2: 38,4°C a 39,4°C. Grado 3: ≥39,5°C.

^j Estos eventos adversos solicitados se informaron sólo como presentes o ausentes.

^k Grado 2: 2 episodios. Grado 3: ≥3 episodios.

Nota : Durante el estudio, las reacciones de Grado 1, Grado 2 y Grado 3 se anotaron como leves, moderadas y graves, respectivamente.

Tabla 7: Porcentaje de participantes de 11 a 18 años de edad que informaron reacciones adversas solicitadas en los 7 días siguientes a la administración de la vacuna con una única dosis

Reacción	Menactra N ^a = 2.264 - 2.265			Menomune-A/ C/ Y/ W-135 N ^a = 970		
	Cualquiera	Grado 2	Grado 3	Cualquiera	Grado 2	Grado 3
Local/en el lugar de la inyección						
Dolor ^b	59,2 ^c	12,8 ^c	0,3	28,7	2,6	0,0
Induración ^d	15,7 ^c	2,5 ^c	0,3	5,2	0,5	0,0
Enrojecimiento ^d	10,9 ^c	1,6 ^c	0,6 ^c	5,7	0,4	0,0
Hinchazón ^d	10,8 ^c	1,9 ^c	0,5 ^c	3,6	0,3	0,0
Sistémicas						
Dolor de cabeza ^e	35,6 ^c	9,6 ^c	1,1	29,3	6,5	0,4
Fatiga ^e	30,0 ^c	7,5	1,1 ^c	25,1	6,2	0,2
Malestar ^e	21,9 ^c	5,8 ^c	1,1	16,8	3,4	0,4
Artralgia ^e	17,4 ^c	3,6 ^c	0,4	10,2	2,1	0,1
Diarrea ^f	12,0	1,6	0,3	10,2	1,3	0,0
Anorexia ^g	10,7 ^c	2,0	0,3	7,7	1,1	0,2
Escalofríos ^e	7,0 ^c	1,7 ^c	0,2	3,5	0,4	0,1
Fiebre ^h	5,1 ^c	0,6	0,0	3,0	0,3	0,1
Vómitos ⁱ	1,9	0,4	0,3	1,4	0,5	0,3
Rash ^j	1,6	-	-	1,4	-	-
Convulsiones ^l	0,0	-	-	0,0	-	-

^a N = número de sujetos con datos disponibles.

^b Grado 2: Interfiere o limita el movimiento habitual del brazo. Grado 3: Incapacitante, no puede mover el brazo.

^c Denota nivel de significación $p < 0,05$. Los valores p se calcularon para cada categoría e intensidad mediante la prueba de Chi cuadrado.

^d Grado 2: 1,0-2,0 pulgadas. Grado 3: >2,0 pulgadas.

^e Grado 2: Interfiere con las actividades normales. Grado 3: Requiere reposo en cama.

^f Grado 2: 3-4 episodios. Grado 3: ≥5 episodios.

- g Grado 2: Se saltó 2 comidas. Grado 3: Se saltó ≥ 3 comidas.
 h Temperatura oral equivalente; Grado 2: 38,5°C a 39,4°C. Grado 3: $\geq 39,5$ °C.
 i Grado 2: 2 episodios. Grado 3: ≥ 3 episodios.
 j Estos eventos adversos solicitados se informaron sólo como presentes o ausentes.

Nota: Durante el estudio, las reacciones de Grado 1, Grado 2 y Grado 3 se anotaron como leves, moderadas y graves, respectivamente.

Tabla 8: Porcentaje de participantes de 18 a 55 años de edad que informaron reacciones adversas solicitadas en los 7 días siguientes a la administración de la vacuna con una única dosis

Reacción	Menactra N ^a = 1.371			Menomune-A/ C/ Y/ W-135 N ^a = 1.159		
	Cualquiera	Grado 2	Grado 3	Cualquiera	Grado 2	Grado 3
Local/en el lugar de la inyección						
Dolor ^b	53,9 ^c	11,3 ^c	0,2	48,1	3,3	0,1
Induración ^d	17,1 ^c	3,4 ^c	0,7 ^c	11,0	1,0	0,0
Enrojecimiento ^d	14,4	2,9	1,1 ^c	16,0	1,9	0,1
Hinchazón ^d	12,6 ^c	2,3 ^c	0,9 ^c	7,6	0,7	0,0
Sistémicas						
Dolor de cabeza ^e	41,4	10,1	1,2	41,8	8,9	0,9
Fatiga ^e	34,7	8,3	0,9	32,3	6,6	0,4
Malestar ^e	23,6	6,6 ^c	1,1	22,3	4,7	0,9
Artralgia ^e	19,8 ^c	4,7 ^c	0,3	16,0	2,6	0,1
Diarrea ^f	16,0	2,6	0,4	14,0	2,9	0,3
Anorexia ^g	11,8	2,3	0,4	9,9	1,6	0,4
Escalofríos ^e	9,7 ^c	2,1 ^c	0,6 ^c	5,6	1,0	0,0
Vómitos ^h	2,3	0,4	0,2	1,5	0,2	0,4
Fiebre ⁱ	1,5 ^c	0,3	0,0	0,5	0,1	0,0
Rashi ^j	1,4	-	-	0,8	-	-
Convulsiones ^j	0,0	-	-	0,0	-	-

a N = número de sujetos con datos disponibles.

b Grado 2: Interfiere o limita el movimiento habitual del brazo. Grado 3: Incapacitante, no puede mover el brazo.

c Denota nivel de significación $p < 0,05$. Los valores p se calcularon para cada categoría e intensidad mediante la prueba de Chi cuadrado.

d Grado 2: 1,0-2,0 pulgadas. Grado 3: $> 2,0$ pulgadas.

e Grado 2: Interfiere con las actividades normales. Grado 3: Requiere reposo en cama.

f Grado 2: 3-4 episodios. Grado 3: ≥ 5 episodios.

g Grado 2: Se saltó 2 comidas. Grado 3: Se saltó ≥ 3 comidas.

h Grado 2: 2 episodios. Grado 3: ≥ 3 episodios.

i Temperatura oral equivalente; Grado 2: 39,0°C a 39,9°C. Grado 3: $\geq 40,0$ °C.

j Estos eventos adversos solicitados se informaron sólo como presentes o ausentes.

Nota: Durante el estudio, las reacciones de Grado 1, Grado 2 y Grado 3 se anotaron como leves, moderadas y graves, respectivamente.

Eventos adversos solicitados en un estudio de vacunación de refuerzo:

Para consultar una descripción del diseño del estudio y el número de participantes Ver la sección "REACCIONES ADVERSAS *Experiencia de estudios clínicos, Estudio de vacunación de refuerzo*"

. Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas más frecuentes ocurridas en los primeros 7 días siguientes a la vacunación fueron dolor (60,2%) y mialgia (42,8%), respectivamente. Los índices generales de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas solicitadas fueron similares a los observados en adolescentes y adultos luego de una dosis única de Menactra. La mayoría de las reacciones solicitadas fueron de Grado 1 ó 2, y se resolvieron dentro de los 3 días.

Eventos adversos en estudios de vacunas concomitantes:

– *Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas al administrar el producto con las vacunas pediátricas de rutina:*

Para consultar una descripción del diseño del estudio y el número de participantes, ver las secciones "REACCIONES ADVERSAS - **Experiencia de estudios clínicos**" y "CARACTERÍSTICAS

FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES - **Administración de vacunas concomitantes**". En el estudio primario de seguridad, se inscribieron 1.378 niños estadounidenses para recibir Menactra sola a los 9 meses de edad y Menactra más una o más de las vacunas de otro tipo que se administran habitualmente (MMRV, PCV7 y HepA) a los 12 meses de edad (N=961).

Otro grupo de niños recibió dos o más vacunas que se administran habitualmente (MMRV, PCV7 y HepA) (grupo de control, N=321) a los 12 meses de edad. La frecuencia con que se produjeron eventos adversos solicitados se presenta en la Tabla 5. Los participantes que recibieron Menactra y las vacunas concomitantes a los 12 meses de edad como se describe anteriormente informaron frecuencias similares de sensibilidad, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Menactra y en los lugares de inyección de las vacunas concomitantes. Sensibilidad fue la reacción en el lugar de la inyección más frecuente (48%, 39%, 46% y 43% en el lugar de la inyección de las vacunas Menactra, MMRV, PCV7 y HepA, respectivamente). Irritabilidad fue la reacción sistémica más frecuente, informada en el 62% de los vacunados con Menactra más las vacunas concomitantes, y en el 65% del grupo de control. [Ver la sección "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES - **Administración de vacunas concomitantes**"].

En un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico y de grupos paralelos, realizado en EE.UU. en niños de entre 4 y 6 años de edad, Menactra se administró de la siguiente manera: 30 días después de la administración concomitante de TRIACEL, vacuna adsorbida de toxoides diftérico y tetánico, y tos ferina acelular (DTaP), elaborada por Sanofi Pasteur Limited + IMOVAX POLIO, vacuna de poliovirus inactivada (IPV), elaborada por Sanofi Pasteur SA [Grupo A]; en forma concomitante con DTaP, seguida 30 días después por IPV [Grupo B]; en forma concomitante con IPV, seguida 30 días después por DTaP [Grupo C]. Se registraron las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas en un registro-diario durante 7 días consecutivos después de cada vacunación. En todos los grupos del estudio, la reacción local informada con mayor frecuencia en el lugar de la inyección de Menactra fue dolor: el 52,2%, 60,9% y 56,0% de los participantes de los Grupos A, B y C, respectivamente. En todos los grupos del estudio, la reacción sistémica informada con mayor frecuencia tras la administración de Menactra sola o con las respectivas vacunas concomitantes fue mialgia: el 24,2%, 37,3% y 26,7% de los participantes de los Grupos A, B y C, respectivamente. Se manifestó fiebre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ en $< 1,0\%$ de todos los grupos. [Ver la sección "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES - **Administración de vacunas concomitantes**"].

– *Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas al administrar el producto con la vacuna de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos:*

En un estudio clínico, se compararon los índices de las reacciones locales y sistémicas después de la administración de Menactra y la vacuna de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (Td) elaborada por Sanofi Pasteur Inc. [Ver la sección "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" y la descripción del estudio en "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES - **Administración de vacunas concomitantes**"]. Se informó dolor en el lugar de la inyección con más frecuencia tras la vacunación con Td que tras la vacunación con Menactra (71% frente a 53%). El índice general de eventos adversos sistémicos fue mayor cuando las vacunas Menactra y Td se administraron en forma concomitante que cuando Menactra se administró 28 días después de Td (59% frente a 36%). En ambos grupos, las reacciones más comunes fueron dolor de cabeza (Menactra + Td, 36%; Td + placebo, 34%; Menactra sola, 22%) y fatiga (Menactra + Td, 32%; Td + placebo, 29%; Menactra sola, 17%). En todos los grupos se manifestó fiebre $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ con un índice $\leq 0,5\%$.

– *Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas al administrar el producto con la vacuna de polisacárido capsular Vi contra la fiebre tifoidea*

En un estudio clínico, se compararon los índices de las reacciones locales y sistémicas tras la administración de Menactra y Typhim Vi® [vacuna antitifoidea de polisacárido Vi, (antitifoidea)], producida por Sanofi Pasteur SA [Ver las secciones "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES - **Administración de vacunas concomitantes**" para consultar la descripción de la vacuna que se administró en forma concomitante, el diseño del estudio y el número de participantes]. Más participantes experimentaron dolor tras la vacunación contra la fiebre tifoidea que tras la vacunación con Menactra (vacuna antitifoidea + placebo, 76% frente a Menactra + vacuna antitifoidea, 47%). La mayoría (70%-77%) de las reacciones solicitadas

en el lugar de la inyección en ambos grupos en cualquiera de los lugares de inyección se informó como de Grado 1 y se resolvió dentro de los 3 días siguientes a la vacunación. En ambos grupos, las reacciones sistémicas más comunes fueron dolor de cabeza (Menactra + vacuna antitifoidea, 41%; vacuna antitifoidea + placebo, 42%; Menactra sola, 33%) y fatiga (Menactra + vacuna antitifoidea, 38%; vacuna antitifoidea + placebo, 35%; Menactra sola, 27%). No se informó fiebre $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ni convulsiones en ninguno de los grupos.

Experiencia posterior a la comercialización

Además de los informes en estudios clínicos, a continuación se enumeran los informes voluntarios de eventos adversos recibidos de todo el mundo desde la introducción en el mercado de Menactra. Esta lista incluye los eventos graves y/o eventos que se incluyeron con base en la gravedad, frecuencia de informes o una relación causal posible con Menactra.

Puesto que estos eventos se informaron en forma voluntaria de una población de un tamaño incierto, no es posible hacer un cálculo confiable de su frecuencia ni establecer una relación causal con la vacunación.

- ***Trastornos de la sangre y del sistema linfático***
Linfadenopatía
- ***Trastornos del sistema inmunitario***
Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia/reacciones anafilácticas, sibilancias, dificultad para respirar, inflamación de las vías aéreas superiores, urticaria, eritema, prurito, hipotensión
- ***Trastornos del sistema nervioso***
Síndrome de Guillain Barré, parestesia, síncope vasovagal, mareos, convulsiones, parálisis facial, encefalomielitis diseminada aguda, mielitis transversa
- ***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo***
Mialgia
- ***Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración***
Reacciones grandes en el lugar de la inyección, hinchazón extensa de la extremidad inyectada (se pueden asociar con eritema, sensación de calor, sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección).

Estudio de seguridad posterior a la comercialización:

El riesgo de desarrollar SGB tras la vacunación con Menactra fue evaluado en un estudio retrospectivo de cohortes realizado en EE.UU. que utilizó los datos de solicitudes de atención médica obtenidos de 9.578.688 personas de 11 a 18 años de edad, 1.431.906 (15%) de las cuales recibieron Menactra. De los 72 casos de SGB confirmados en la historia clínica, ninguno había recibido Menactra en los 42 días anteriores al inicio de los síntomas. Otros 129 casos potenciales de SGB no pudieron confirmarse o fueron excluidos por falta de datos o datos insuficientes en la historia clínica. En un análisis que tomó en cuenta los datos faltantes, se estima que el riesgo atribuible de SGB varió de 0 a 5 casos adicionales de SGB cada 1.000.000 de vacunados en el período de 6 semanas siguientes a la vacunación.

SOBREDOSIS

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Por consultas, puede comunicarse con el Departamento Médico de Sanofi Pasteur – S.I.V. (011) 4732-5900 ó (011) 4732-5081

PRESENTACIONES

Estuches con 1 vial monodosis y estuches con 5 viales monodosis.

Menactra es una solución que se suministra en viales monodosis de 0,5 ml [Véase una lista completa de los componentes en la sección “DESCRIPCIÓN”].

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Conservar entre $+2^{\circ}$ y $+8^{\circ}\text{C}$. NO CONGELAR. Si el producto está congelado o lo estuvo previamente no

debe utilizarse.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

PERÍODO DE VIDA ÚTIL

No usar luego de la fecha de vencimiento

INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES

Informar a los pacientes, los padres/las madres o los tutores sobre los siguientes aspectos:

- Riesgos y beneficios potenciales de la inmunización con Menactra.
- Potencial de reacciones adversas que guardaron relación temporal con la administración de Menactra u otras vacunas que contienen componentes similares.
- Notificación de cualquier reacción adversa al profesional médico que los atiende.
- Inclusión en el registro de embarazos de Sanofi Pasteur Inc., según corresponda [ver Sección Embarazo].

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 55.663

Elaborado por: **Sanofi Pasteur Inc.**

Discovery Drive, Swiftwater PA 18370, EE.UU.

Importado y distribuido por:

SANOFI PASTEUR S.A.

Cuyo 3532, Martínez (1640), Partido de San Isidro - Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Dra. Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

Calle 8 N° 703 (esquina 5) - Parque Industrial Pilar - Provincia de Buenos Aires.

Menactra® es marca registrada de Sanofi Pasteur Limited, sus afiliadas y subsidiaria

ARG 09/2019

Fecha de última revisión: 8 de abril de 2020

Aprobado por Disposición N° DI-2020-2082-APN-ANMAT#MS