



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº 0039

BUENOS AIRES, 04 ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014603-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., representante de NOVARTIS VACCINE & DIAGNOSTICS S.R.L. (ITALIA), solicita la nueva presentación de venta, nuevo envase primario y nuevos proyectos de prospectos y rótulos para la Especialidad Medicinal MENVEO / VACUNA CONJUGADA CONTRA MENINGOCOCO DE LOS SEROGRUPOS A, C W-135 e Y, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobado por Disposición autorizante Nº 3471/10 y Certificado Nº 55.659.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición Nº: 855/89 y 853/89, de la Ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para la nueva presentación de venta y cambio de envase primario.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0039

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un Certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 193 a 194 y 199 a 200 obran los informes técnicos favorables de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., representante de NOVARTIS VACCINE & DIAGNOSTICS S.R.L. (ITALIA), propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MENVEO / VACUNA CONJUGADA CONTRA MENINGOCOCO DE LOS SEROGRUPOS A, C W-135 e Y,

RA



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN Nº 0039

la nueva presentación de envases, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., representante de NOVARTIS VACCINE & DIAGNOSTICS S.R.L. (ITALIA), propietaria de la especialidad medicinal denominada MENVEO / VACUNA CONJUGADA CONTRA MENINGOCOCO DE LOS SEROGRUPOS A, C W-135 e Y, a cambiar el envase primario, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 3º. - Autorízase el cambio de prospectos y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MENVEO / VACUNA CONJUGADA CONTRA MENINGOCOCO DE LOS SEROGRUPOS A, C W-135 e Y, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado Nº 55.659 y Disposición Nº 3471/10, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., representante de NOVARTIS VACCINE & DIAGNOSTICS S.R.L. (ITALIA), cuyos textos constan de fojas 49 a 108 (prospectos) y 43 a 48 (rótulos).

ARTICULO 4º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3471/10 los prospectos y rótulos autorizados por las fojas 47 a 68, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0039

ARTICULO 5°.- Acéptase el texto del Anexo de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.659 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 6°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

RA

Expediente N° 1-0047-0000-014603-11-5

DISPOSICIÓN N°

nc

0039

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°**0.039** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.659, y de acuerdo a lo solicitado por NOVARTIS ARGENTINA S.A., representante de NOVARTIS VACCINE & DIAGNOSTICS S.R.L. (ITALIA), la modificación de los datos característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre / Genérico/s: MENVEO / VACUNA CONJUGADA CONTRA MENINGOCOCO DE LOS SEROGRUPOS A, C W-135 e Y, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3471/1.-

Tramitado por Expediente N° 1-47-0000-004578-09-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Nueva Presentación	Caja con 1 jeringa prellenada (Men CWY-Líquido)+ 2 agujas + vial (MenA - liofilizado).-	Caja con 1 jeringa prellenada (Men CWY-Líquido) + 2 agujas + vial (MenA - liofilizado).----- Caja con 1 vial (Men CWY-Líquido) + 1 vial (MenA - liofilizado).----- Caja con 5 viales (Men CWY - Líquido) + 5 viales (MenA - liofilizado).-----
Envase	Vial/Jeringa.-	Vial/Jeringa.-

RMA



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

primario		Vial/Vial: Componente conjugado MenCWY: Vial: vidrio incoloro tipo I hidrolítico de 3 ml de capacidad; Tapón: Formulación de goma recubierta de Teflón halobutilo tipo I - Diámetro 13 mm/gris; Flip-off: Cierre elastomérico tipo I de goma butílica - Diámetro 13 mm.----- Componente conjugado MenA, sin modificaciones.-----
Prospectos y rótulos	Anexo de Disposición N° 2562/11.-	Prospectos de fs. 49 a 108, rótulos de fs. 43 a 48, corresponde desglosar de fs. 47 a 68.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a NOVARTIS ARGENTINA S.A., titular del Certificado de Autorización N° 55.659

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{04 ENE 2012} del mes de ^{04 ENE 2012}

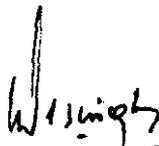
RA

Expediente N°1-0047-0000-014603-11-5

DISPOSICIÓN N°

nc

0039


 Dr. OTTO A. ORSINGER
 SUB-INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.



 **NOVARTIS**

00397



Novartis

Menveo®

Vacuna conjugada contra meningococo de los serogrupos A, C W₁₃₅ e Y

Solución inyectable

Venta bajo receta médica/Con prescripción facultativa

Industria Italiana

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Una dosis (0.5 mL de la vacuna reconstituída) contiene:

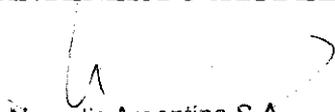
		Proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Oligosacárido meningocócico grupo A	10 µg conjugado con	16,7 a 33,3 µg
Oligosacárido meningocócico grupo C	5 µg conjugado con	7,1 a 12,5 µg
Oligosacárido meningocócico grupo W ₁₃₅	5 µg conjugado con	3,3 a 8,3 µg
Oligosacárido meningocócico grupo Y	5 µg conjugado con	5,6 a 10 µg

Excipientes: Sacarosa, Fosfato diácido de potasio, fosfato de sodio monobásico monohidratado, fosfato de sodio dibásico dihidratado, cloruro de sodio, agua para inyectables.

No administrar por vía intravenosa o subcutánea. Agitar suavemente antes de usar. Contraindicaciones, advertencias y posología: leer el prospecto/instructivo antes de usar. Advertencia: producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica, reconstituir sólo con el líquido incluido dentro del empaque del producto. Usar inmediatamente el contenido del vial después de la reconstitución. Mantener en refrigeración entre +2° y 8° C. No congelar. Proteger de la luz. Mantenga este medicamento dentro de la caja original, la caja contiene información relevante.

Envase conteniendo: 1 dosis (1 vial con polvo liofilizado y 1 vial con solución)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Crosa
Co-Director. Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Ventas y Diagnóstico
Farm. Adriana G. Sanz
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



® Marca registrada por Novartis Vaccines & Diagnostics S.r.l.

Solvente fabricado por: Novartis Vaccines & Diagnostics S.r.l. Bellaria- Rosia, Sovicille, Italia

Liofilizado fabricado por: Novartis Vaccines & Diagnostics GmbH. Margurg, Alemania.

Acondicionado por: Novartis Vaccines & Diagnostics S.r.l. Bellaria- Rosia, Sovicille, Italia.

Importado y distribuido por: **Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 (C1429DUC) Buenos Aires-Argentina.

Director técnico: Lucio Jeronic. Químico-Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.659

RA

Nota: Se deja constancia que los rótulos del envase conteniendo 5 dosis (5 viales con polvo liofilizado y 5 viales con solución), sólo se diferenciará en la indicación de su contenido.


Novartis Argentina S.A.
Vaccines & Diagnostics
Farm. Adm. S. Jimenez
Gte. Asuncion Regulatoria
Apohecada

Menveo®

Vacuna conjugada contra meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y

Solución inyectable

Venta bajo receta médica/Con prescripción facultativa

Industria Italiana

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Una dosis (0,5 mL de la vacuna reconstituida) contiene:

		Proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Oligosacárido meningocócico grupo A	10 µg conjugado con	16,7 a 33,3 µg
Oligosacárido meningocócico grupo C	5 µg conjugado con	7,1 a 12,5 µg
Oligosacárido meningocócico grupo W-135	5 µg conjugado con	3,3 a 8,3 µg
Oligosacárido meningocócico grupo Y	5 µg conjugado con	5,6 a 10 µg

Excipientes: 12,5 mg de Sacarosa, 4,5 mg de cloruro de sodio, 5 mM de fosfato de potasio dihidrogenado, 10 mM de amortiguador fosfato de sodio (compuesto por fosfato de sodio monohidratado dihidrogenado y fosfato disódico dihidratado hidrogenado) y c.s.p. 0,5 mL de agua para inyectable.

PA

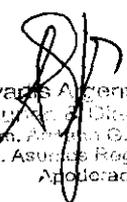
ACCIÓN TERAPÉUTICA

Vacuna contra meningococo

Código ATC: J07AH.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Novartis Argentina S.A.
Vacuna de Diagnóstico
Farm. Elsa Orosa
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

INDICACIONES

Menveo[®] es una vacuna indicada para la inmunización activa de niños (desde los 2 años de edad), adolescentes y adultos hasta los 55 años de edad para prevenir enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C, W-135 e Y, según recomendaciones oficiales.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia

Inmunogenicidad

La eficacia de Menveo[®] se ha calculado mediante la medición de la producción de anticuerpos anticapsulares específicos para cada serogrupo con actividad bactericida. Se calculó la actividad bactericida del suero (SBA, por sus siglas en inglés) mediante el uso de suero humano como fuente de complemento exógeno (hSBA). El hSBA fue el parámetro original utilizado para evaluar la protección frente a la enfermedad meningocócica.

Se considera que los títulos de hSBA $\geq 1:4$ son protectores contra la enfermedad meningocócica invasiva, si bien a menudo se utiliza en su lugar un punto de corte más conservador de $\geq 1:8$.

La inmunogenicidad de Menveo se demostró en dos estudios pivotaes de Fase III llevados a cabo en niños de 2 a 10 años de edad (estudio V59P20) y en adolescentes y adultos de 11 a 55 años de edad (estudio V59P13).

En los estudios V59P20 y V59P13, la inmunogenicidad de Menveo[®] se estableció en relación a una vacuna meningocócica conjugada cuadrivalente comparadora (ACWY-D) que utiliza como proteína transportadora al toxoide diftérico.

En ambos estudios se obtuvo suero de los participantes tanto antes de la vacunación como 28 días después de la misma.

En un grupo separado de niños de 2 a 5 años de edad aleatorizados para recibir dos dosis de Menveo[®] administradas con un intervalo de dos meses, se determinó la tasa de respuesta serológica, el porcentaje con título de hSBA $\geq 1:8$ después de la vacunación y los GMT para cada serogrupo.

La población por protocolo evaluada después de dos dosis de Menveo[®] consistió en 297 sujetos e incluyó los resultados serológicos del 96-99% de los sujetos, dependiendo del serogrupo

En otro estudio (V59P6) realizado en 524 adolescentes se comparó la inmunogenicidad de Menveo® con la Vacuna con Polisacáridos Meningocócicos, Grupos A, C, Y y W-135 Combinada (ACWY-PS).

Inmunogenicidad en niños

El objetivo primario del estudio pivotal V59P20 fue comparar la inmunogenicidad de Menveo® en comparación con ACWY-D a través de dos grupos etarios, 2 a 5 años y 6 a 10 años, cada uno de los cuales se evaluó como co-criterio de valoración primario. El criterio de valoración primario fue la no inferioridad de las tasas de respuesta serológica entre los dos grupos de vacunas con valoraciones subsiguientes preespecificadas en cuanto a superioridad estadística en caso de establecerse la no inferioridad. La respuesta serológica es un criterio de valoración compuesto que refleja los cambios en el título de hSBA en función de los títulos prevacunación. Para los sujetos con un hSBA <4 prevacunación, la respuesta serológica fue un título posvacunación $\geq 1:8$; para los sujetos con un título de hSBA prevacunación $\geq 1:4$, la respuesta serológica fue un título posvacunación que se incrementara al menos cuatro veces. Los criterios de valoración adicionales incluyeron la proporción de sujetos que lograron títulos posvacunación $\geq 1:8$ y la media geométrica de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés) de hSBA.

En los participantes del estudio de 2 a 5 años de edad y de 6 a 10 años, 1170 recibieron Menveo® y 1161 recibieron una vacuna comparadora, Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D); la no inferioridad de Menveo® con respecto a la vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D) se demostró en los serogrupos C, W-135, e Y utilizando el criterio de valoración primario (Tabla 1) pero no se demostró en el serogrupo A, si bien en términos absolutos la diferencia en las tasas de respuesta serológica de la vacuna fue pequeña (5% y 6 % para los sujetos de 2 a 5 y de 6 a 10 años, respectivamente).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Grossa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Veedor de Farmacovigilancia
Farm. Elsa Grossa
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

Tabla 1: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas[†] a Menveo[®] y a la vacuna cuadrivalente conjugada con proteína de toxoide diftérico (ACWY-D) 28 días después de la vacunación de sujetos de 2 a 5 y 6 a 10 años.

Criterio de valoración por serogrupo	2-5 Años			6-10 Años		
	MENVEO (95% IC)	Vacuna conjugada contra meningococo ACWY-D (95% IC)	Diferencia Porcentual (Menveo [®] - Vacuna conjugada contra meningococo (ACWY-D) o relación de GMT (Menveo [®] - Vacuna conjugada contra meningococo (ACWY-D) (95% IC)	MENVEO (95% IC)	Vacuna conjugada contra meningococo ACWY-D (95% IC)	Diferencia Porcentual (Menveo [®] - Vacuna conjugada contra meningococo (ACWY-D) o relación de GMT (Menveo [®] - Vacuna conjugada contra meningococo (ACWY-D) (95% IC)
A	N=606	N=611		N=551	N=541	
% Respuesta serológica [‡]	72 (68, 75)	77 (73, 80)	-5 (-10, 0) [§]	77 (73, 80)	83 (79, 86)	-6 (-11, -1) [§]
% \geq 1:8	72 (68, 75)	78 (74, 81)	-6 (-11, -1)	77 (74, 81)	83 (80, 86)	-6 (-11, -1)
GMT	26 (22, 30)	25 (21, 29)	1.04 (0.86, 1.27)	35 (29, 42)	35 (29, 41)	1.01 (0.83, 1.24)
C	N=607	N=615		N=554	N=539	
% Respuesta serológica [‡]	60 (56, 64)	56 (52, 60)	4 (-2, 9) [†]	63 (59, 67)	57 (53, 62)	6 (0, 11) [†]
% \geq 1:8	68 (64, 72)	64 (60, 68)	4 (-1, 10)	77 (73, 80)	74 (70, 77)	3 (-2, 8)
GMT	18 (15, 20)	13 (11, 15)	1.33 (1.11, 1.6)	36 (29, 45)	27 (21, 33)	1.36 (1.06, 1.73)
W-135	N=594	N=605		N=542	N=533	
% Respuesta serológica [‡]	72 (68, 75)	58 (54, 62)	14 (9, 19) [†]	57 (53, 61)	44 (40, 49)	13 (7, 18) [†]
% \geq 1:8	90 (87, 92)	75 (71, 78)	15 (11, 19)	91 (88, 93)	84 (81, 87)	7 (3, 11)
GMT	43 (38, 50)	21 (19, 25)	2.02 (1.71, 2.39)	61 (52, 72)	35 (30, 42)	1.72 (1.44, 2.06)
Y	N=593	N=600		N=545	N=539	
% Respuesta serológica [‡]	66 (62, 70)	45 (41, 49)	21 (16, 27) [†]	58 (54, 62)	39 (35, 44)	19 (13, 24) [†]
% \geq 1:8	76 (72, 79)	57 (53, 61)	19 (14, 24)	79 (76, 83)	63 (59, 67)	16 (11, 21)
GMT	24 (20, 28)	10 (8.68, 12)	2.36 (1.95, 2.85)	34 (28, 41)	14 (12, 17)	2.41 (1.95, 2.97)

[†] Ensayo Bactericida del Suero con fuente exógena de complemento humano.(hSBA).

[‡] La respuesta serológica se definió como: sujetos con título de hSBA antes de la vacunación de <1:4, título después de la vacunación de \geq 1:8 y entre sujetos con título de hSBA antes de la vacunación de \geq 1:4, título después de la vacunación por lo menos 4 veces superior al inicial.

[§] Criterio de no inferioridad para el criterio de valoración primario no cumplido (límite inferior del 95% IC bilateral > -10% para diferencias de grupo de vacuna.

* Criterio de no inferioridad para el criterio de valoración primario cumplido (límite inferior del 95% IC bilateral > -10% para diferencias de grupo de vacuna [Menveo[®] menos Vacuna conjugada contra meningococo (ACWY-D)]).

R/A
D

En los 297 sujetos por protocolo entre 2 y 5 años de edad observados 1 mes después de la segunda dosis de Menveo[®], el porcentaje de sujetos con respuesta serológica (95% IC) fue: 91% (87-94), 98% (95-99), 89% (85-92) y 95% (91-97) para serogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. El porcentaje de sujetos con título de hSBA $\geq 1:8$ (95% IC) fue: 91% (88-94), 99% (97-100), 99% (98-100), y 98% (95-99) para los serogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. Los hSBA GMTs (95% IC) para este grupo fueron de 64 (51-81), 144 (118-177), 132 (115-157) y 102 (82-126) para los serogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente.

Immunogenicidad en adolescentes

En los participantes del estudio entre 11-18 años, la no inferioridad de Menveo[®] con respecto a la Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D), se demostró para los cuatro serogrupos con respuesta serológica utilizando el criterio de valoración primario (respuesta serológica hSBA) (Tabla 2).

Tabla 2: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas[†] a Menveo[®] y a la Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D) 28 días después de la vacunación de sujetos con edades entre 11-18 años

Criterio de valoración por serogrupo	Respuesta de anticuerpos bactericidas [†]		Comparación entre Menveo [®] y Vacuna conjugada contra meningococo (ACWY-D)	
	Menveo [®] (95% IC)	ACWY-D (95% IC)	Menveo [®] /ACWY-D (95% IC)	Menveo [®] menos ACWY-D (95% IC)
A	N=1075	N=359		
% Respuesta serológica [†]	75 (72,77)	66 (61,71)		8 (3,14)*
% $\geq 1:8$	75 (73,78)	67 (62,72)		8 (3,14)
GMT	29 (24,35)	18 (14,23)	1.63 (1.31, 2.02)	
C	N= 1483	N=501		
% Respuesta serológica [†]	75 (73, 77)	73 (69,77)		2 (-2,7)*
% $\geq 1:8$	84 (82,86)	84 (80,87)		1 (-3,5)
GMT	59 (48, 73)	47 (36,61)	1.27 (1.01, 1.6)	
W-135	N = 1024	N = 288		
% Respuesta serológica [†]	75 (72,77)	63 (57,68)		12 (6,18)*
% $\geq 1:8$	96 (95,97)	88 (84,92)		8 (4,12)
GMT	87 (74, 102)	44 (35,54)	2.00 (1.66, 2.42)	

Novartis Argentina S.A.
 Dra. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gle. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.
 Vacunas y Diagnóstico
 Farm. Admora G. Jimenez
 Gle. Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Y	N=1036	N=294		
% Respuesta serológica†	68 (65,71)	41 (35,47)		27 (20,33)*
% ≥ 1:8	88 (85,90)	69 (63,74)		19 (14,25)
GMT	51 (42,61)	18 (14,23)	2.82 (2.26,3.52)	

† Ensayo Bactericida del Suero con fuente exógena de complemento humano. (hSBA).

‡ La respuesta serológica se definió como: a) después de la vacunación hSBA ≥ 1:8 para sujetos con pre-vacunación hSBA ≤ 1:4, o b) por lo menos cuatro veces superior que el estado basal para sujetos con pre-vacunación hSBA ≥ 1:4.

* Criterio de no inferioridad para el criterio de valoración primario cumplido (límite inferior del 95% IC bilateral > -10% para diferencias de grupo de vacuna [Menveo® menos Vacuna conjugada contra meningococo (ACWY-D)]).

Los sujetos del estudio citado anteriormente tuvieron seguimiento con una extracción de sangre subsecuente para evaluar la persistencia de la respuesta inmune (Tabla 3).

Tabla 3: Persistencia de la respuesta inmunológica aproximadamente 21 meses después de la vacunación con Menveo® o Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D) (sujetos con edades entre 11 y 18 años en el momento de la vacunación).

Serogrupo	Menveo® (95% IC)	Vacuna conjugada contra meningococo ACWY-D (95% IC)	Valor P
A	N= 275	N= 188	0.010
	36% (30,42)	25% (19,32)	
C	N=275	N=188	0.36
	62% (56,68)	58% (51,65)	
W-135	N=273	N=185	0.006
	84% (79,88)	74% (67,80)	
Y	N= 275	N=188	0.008
	67% (61,72)	54% (47,62)	

Immunogenicidad en adultos

En el ensayo pivotal de inmunogenicidad, V59P13, se evaluaron las respuestas inmunológicas de adultos con edades comprendidas entre los 19 y los 55 años. En la Tabla 4 se presentan los resultados. En el subconjunto de sujetos con edades comprendidas entre los 19 y los 55 años, la proporción de personas que alcanzó un título ≥ 1:8 después de una dosis de Menveo® fue la

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orso
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas e Inmunológico
Farm. Adriana Guzmán
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

siguiente: serogrupo A 69% (66, 72); serogrupo C 80% (77, 83); serogrupo W-135 94% (91, 96); serogrupo Y 79% (76, 83).

Tabla 4: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas[†] a Menveo[®] y a la Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D) 28 días después de la vacunación de sujetos con edades entre 19 y 55 años

Criterio de valoración por serogrupo	Respuesta de anticuerpos bactericidas [†]		Comparación entre Menveo [®] y Vacuna conjugada contra meningococo (ACWY-D)	
	Menveo [®] (95% IC)	Vacuna conjugada contra meningococo ACWY-D (95% IC)	Menveo [®] / Vacuna conjugada contra meningococo ACWY-D (95% IC)	Menveo [®] menos Vacuna conjugada contra meningococo ACWY-D (95% IC)
A	N = 963	N = 321		
% Respuesta serológica [‡]	67 (64,70)	68 (63,73)		-1 (-7,5) [*]
% ≥ 1.8	69 (66,72)	71 (65,76)		-2 (-7,4)
GMT	31 (27,36)	30 (24,37)	1.06 (0.82, 1.37)	
C	N = 961	N = 318		
% Respuesta serológica [‡]	67 (64,70)	58 (53,64)		9 (3,15) [*]
% ≥ 1.8	80 (77,83)	72 (67,77)		8 (3,14)
GMT	52 (44,60)	32 (25,40)	1.63 (1.24, 2.13)	
W-135	N = 484	N = 292		
% Respuesta serológica [‡]	50 (46,55)	41 (35,47)		9 (2,17) [*]
% ≥ 1.8	94 (91,96)	90 (86,93)		4 (0,9)
GMT	111 (93,132)	69 (55,85)	1.61 (1.24, 2.1)	
Y	N = 503	N = 306		
% Respuesta serológica [‡]	56 (51,60)	40 (34,46)		16 (9,23) [*]
% ≥ 1.8	79 (76,83)	70 (65,75)		9 (3,15)
GMT	44 (37,52)	21 (17,26)	2.10 (1.60, 2.75)	

[†] Ensayo Bactericida del Suero con fuente exógena de complemento humano (hSBA).

[‡] La respuesta serológica se definió como: a) después de la vacunación hSBA ≥ 1.8 para sujetos con pre-vacunación hSBA ≤ 1.4,

o b) por lo menos cuatro veces superior que el estado basal para sujetos con pre-vacunación hSBA ≥ 1.4.

* Criterio de no inferioridad para el criterio de valoración primario cumplido (límite inferior del 95% IC bilateral > -10% para diferencias de grupo de vacuna [Menveo[®] menos Vacuna conjugada contra meningococo (ACWY-D)]).

Farmacocinética

No aplica.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Productos Biológicos
Farm. Elsa Orosa
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En las pruebas realizadas en animales de laboratorio, no se observaron reacciones adversas en conejas que acababan de dar a luz o en su descendencia hasta el día 29 después del parto. No se observaron efectos en la fertilidad de las conejas que recibieron Menveo® antes del apareamiento y durante la gestación.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN**Posología**

Niños desde los 2 años de edad, adolescentes y adultos:

Menveo® debe administrarse en una única inyección de 0,5 mL.

Para niños entre 2 y 5 años de edad con elevado riesgo continuo de enfermedad meningocócica se puede administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera dosis.

Se desconoce la duración de la protección tras la inmunización.

No se ha determinado aún la necesidad de una dosis de refuerzo de Menveo®.

Modo de administración

Menveo® se administra como inyección intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides.

No se debe administrar por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica.

Es necesario realizar la inyección en lugares diferentes en el caso de que se administren otras vacunas al mismo tiempo.

Instrucciones para el uso

Es necesario inspeccionar visualmente los componentes de la vacuna antes y después de la reconstitución.

Reconstitución de la vacuna

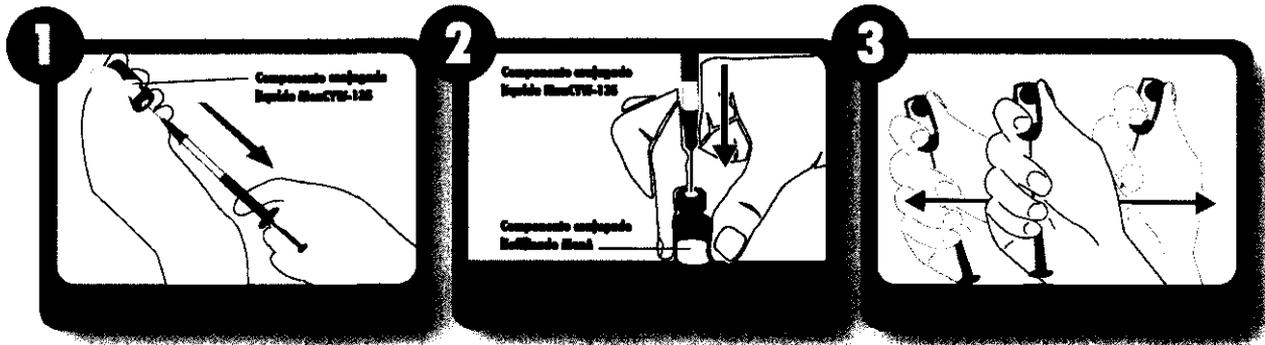
Menveo® se debe preparar para administración mediante la reconstitución del Componente Conjugado Liofilizado MenA (en el vial) con el Componente Conjugado Líquido MenCWY (en el vial).

Novartis Argentina S.A.
Fárm. Elea Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Bioproductos
Eduardo A. Gómez, Director
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

Usando una jeringa y una aguja apropiada (21G, 1 ½”), vaciar el contenido completo de la solución del vial (ver figura 1) e inyectar dentro del vial de liofilizado para reconstituir el componente conjugado Men A(ver figura 2).

Invertir el vial y agitar vigorosamente hasta que el polvo liofilizado se disuelva (Ver Figura 3).



Extraer el contenido completo del vial utilizando la jeringa. Es normal que quede una pequeña cantidad de líquido en el vial después de extraer la dosis. Después de la reconstitución, la vacuna es una solución transparente incolora o ligeramente amarilla, libre de partículas extrañas visibles. En caso de que se observe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico, desechar la vacuna. Antes de la inyección, cambiar la aguja por una apropiada para la administración (p. ej., 25G, 1”). Asegurarse que no hay burbujas de aire presentes en la jeringa antes de inyectar la vacuna.

Toda vacuna o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Después de la reconstitución, el producto se debe usar de inmediato. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física tras la reconstitución durante 8 horas por debajo de los 25 °C.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de Menveo®, incluyendo el toxoide diftérico (CRM₁₉₇) o una reacción potencialmente mortal después de la administración previa de una vacuna que contenía componentes similares.

Como ocurre con otras vacunas, la administración de Menveo® ha de posponerse en personas que padezcan una enfermedad febril grave. La presencia de una infección leve no supone una contraindicación.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. n.º 57
Gte. de Asuntos Regulatorios

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Productos Biológicos
Farm. Elsa Orosa n.º 57
Gte. Asuntos Regulatorios
Apodógrafa

RRA
↑

ADVERTENCIAS

Antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo, incluyendo historia clínica detallada y estado de salud actual. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Menveo[®] no se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

Menveo[®] no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de *N. meningitidis* no incluido en la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

No hay datos sobre la aplicabilidad de la vacuna en el tratamiento profiláctico después de la exposición.

No mezcle Menveo[®] o cualquiera de sus componentes con cualquier otra vacuna o diluyente en la misma jeringa o vial.

PRECAUCIONES

En personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. A pesar que la infección por Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) no es una contraindicación, Menveo[®] no ha sido evaluada específicamente en personas inmunocomprometidas. Las personas con deficiencias del complemento o con asplenia funcional o anatómica podrían no mostrar una respuesta inmune a las vacunas conjugadas del grupo meningocócico A, C, W-135 e Y.

Debido al riesgo de hematoma, Menveo[®] no ha sido evaluado en personas con trombocitopenia, trastornos hemorrágicos o que se encuentran bajo tratamiento con anticoagulantes. La relación riesgo-beneficio para personas con riesgo de hematoma tras una inyección intramuscular debe ser evaluada por profesionales de la salud.

Interacciones

Para niños entre 2 y 10 años de edad, no se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de otras vacunas pediátricas cuando se administra concomitantemente con Menveo®

Menveo® ha sido evaluado en adolescentes en dos estudios de coadministración con la vacuna Tdap (tétanos, difteria y tos ferina acelular) adsorbida sola o en combinación con la vacuna recombinante cuadrivalente contra el virus de papiloma humano (VPH) (tipos 6, 11, 16 y 18), las cuales toleran dicha coadministración.

No existieron indicios de un aumento de frecuencia de la reactogenicidad o de cambio en el perfil de seguridad de las vacunas en ninguno de los estudios. Las respuestas humorales a Menveo® o a los componentes de las vacunas contra la difteria, el tétanos o el VPH no se vieron afectadas de manera negativa por la coadministración.

La administración de Menveo® un mes después de la Tdap dio como resultado respuestas séricas más bajas al grupo W-135. Dado que no se produjo ningún efecto directo en la tasa de seroprotección, en este momento se desconocen las consecuencias clínicas.

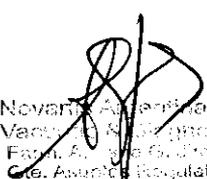
Hubo indicios de cierta supresión de la respuesta humoral a dos de los tres antígenos de tos ferina. Se desconoce la relevancia clínica de dicha observación. Tras la vacunación, más del 97% de los sujetos mostraba títulos detectables frente a los tres antígenos de tos ferina.

La administración concomitante de Menveo® y otras vacunas, aparte de las nombradas anteriormente, no ha sido estudiada. Se recomienda que Menveo® no sea administrado al mismo tiempo que otras vacunas, especialmente vacunas de virus vivos, a no ser que se considere absolutamente necesario. Las vacunas concomitantes han de ser administradas siempre en distintos lugares de inyección y, preferiblemente, en miembros colaterales.

Si el receptor de una vacuna se está sometiendo a un tratamiento inmunosupresor, podría observarse una disminución de la respuesta inmunitaria.

9


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orsola
Co-Directora Técnica - M.N. 15.677
Gie. de Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Biopreparados
Farm. Aníbal G. Di Stefano
Gie. Asuntos Regulatorios
Apoderada

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición a esta vacuna durante la gestación.

En estudios no clínicos, Menveo® no tuvo efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, al parto o al desarrollo postnatal.

Considerando la severidad de la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C, Y y W-135, el embarazo no debe impedir la vacunación cuando el riesgo de exposición está claramente definido.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana, debe tenerse precaución cuando se administra Menveo® a una mujer lactante. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de Menveo® en la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el niño alimentado con leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Se han descrito pocos casos de mareos después de la vacunación. Esto podría afectar de forma temporal la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

PA
La seguridad de Menveo® en niños de 2 a 10 años de edad se evaluó en 4 estudios clínicos en los cuales 3181 sujetos recibieron Menveo® y 2116 sujetos recibieron vacunas comparadoras (Vacuna con Polisacáridos Meningocócicos, Grupos A, C, Y y W-135 Combinada (ACWY-PS) [N=861], o

Q
Novartis Argentina S.A.
Farm. Elso Ordoñez
Co-Directora Técnica - M.N. 16.574
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Biológicos
Farm. Elso Ordoñez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D) [N=1255]).

La seguridad de una segunda dosis de Menveo® administrada 2 meses después de la primera dosis fue estudiada en 351 niños entre 2 y 5 años e edad.

La seguridad de Menveo® fue evaluada en cinco ensayos clínicos aleatorizados controlados en los que 6185 participantes, de 11 a 55 años de edad, recibieron sólo Menveo® (5286 participantes), Menveo® concomitante con otra(s) vacuna(s) (899 participantes) o una vacuna comparadora autorizada de los Estados Unidos (1966 participantes). En los ensayos concomitantes se administró Menveo® con Vacuna de Tétanos, Difteria Reducida y Tos Ferina Acelular, Adsorbida, o con Vacuna de Tétanos, Difteria Reducida y Tos Ferina Acelular, Adsorbida más Vacuna de Virus del Papiloma Humano Cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16 y 18), Recombinante. La vacuna comparadora fue la Vacuna con Polisacáridos Meningocócicos, Grupos A, C, Y y W-135 Combinada (209 participantes) o la Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D) (1757 participantes).

Los ensayos se realizaron en América del Norte, América Latina y Europa.

Las reacciones locales solicitadas y los eventos adversos sistémicos fueron monitoreados diariamente durante 7 días luego de la vacunación y se registraron en una cartilla diaria. Los participantes fueron monitoreados durante 28 días por eventos adversos no solicitados que incluyeron eventos adversos que requirieron una visita al médico, una visita al Departamento de Emergencias o que condujeron al retiro del sujeto del estudio. Los eventos adversos y los eventos adversos serios (EAS) clínicamente significativos fueron monitoreados durante 6 meses después de la vacunación.

Reacciones adversas solicitadas

En ensayos clínicos en niños de 2 a 10 años, los eventos adversos que ocurrieron con más frecuencia (>10%) en todos los sujetos que recibieron Menveo® fueron dolor en el sitio de la inyección (31%), eritema (23%), irritabilidad (18%), induración (16%), somnolencia (14%), malestar (12%) y cefalea (11%). Entre los sujetos de 11 a 55 años, los eventos adversos que ocurrieron con más frecuencia (>10%) en todos los sujetos que recibieron Menveo® fueron dolor en el sitio de la inyección (41%), cefalea (30%), mialgia (18%), malestar (16%) y náuseas (10%).

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, realizado en Estados Unidos y Canadá, la tasa de eventos adversos solicitadas informada para sujetos entre 2 y 10 años y entre 6 y 10 años de edad

Novartis Argentina S.A.
Farm. El Estero
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacuna Meningocócica Cuadrivalente
Farm. Adolfo G. Giménez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

RAA
①

que recibieron Menveo[®] o Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D) se detallan en la Tabla 5. Después de una segunda dosis de Menveo administrado a niños entre 2 y 5 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron dolor en el sitio de la inyección (28%), eritema (22%), irritabilidad (16%), induración (13%) y somnolencia (12%). Las reacciones adversas solicitadas de un estudio multicéntrico, randomizado, controlado realizado en los Estados Unidos en adolescentes y adultos se detallan en la Tabla 6 y 7, respectivamente. En ninguno de los estudios se administraron vacunas concomitantes con las vacunas del estudio.

Tabla 5: Tasas de las reacciones adversas solicitadas durante los 7 días después de una sola vacunación en niños de 2 a 5 años y 6 a 10 años de edad

Participantes entre 2 y 5 años de edad						
	Menveo [®] N=693 (%)			Vacuna conjugada contra meningococo (ACWY-D) N=684 (%)		
	Cualquiera	Moderada	Severa	Cualquiera	Moderada	Severa
Local						
Dolor en el sitio de la inyección [§]	33	6	1	35	8	0.4
Eritema [§]	27	5	1	25	3	0.3
Induración [§]	18	2	0.4	18	2	0.3
Sistémica[§]						
Irritabilidad [§]	21	6	1	22	7	1
Somnolencia [§]	16	3	1	18	5	1
Cambios en la alimentación [§]	9	2	1	10	2	0.3
Diarrea [§]	7	1	0.1	8	1	0
Cefalea [§]	5	1	0	6	1	0.3
Erupción*	4	-	-	5	-	-
Artralgia [§]	3	1	0.1	4	1	0
Vómitos	3	1	0.1	3	1	0
Fiebre [§]	2	0.4	0	2	0.3	0
Participantes entre 6 y 10 años de edad						
	Menveo [®] N=582 (%)			Vacuna conjugada contra meningococo (ACWY-D) N=571 (%)		
	Cualquiera	Moderada	Severa	Cualquiera	Moderada	Severa
Local						
Dolor en el sitio de la inyección [§]	39	8	1	45	10	2
Eritema [§]	28	5	1	22	2	0.2
Induración [§]	17	2	0.3	13	2	0
Sistémica[§]						
Cefalea [§]	18	1	0.1	13	2	0

RAA

9

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - Nr. N° 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Inyectables
Farm. Adolfo Ibáñez, Pcia. de
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

Malestar [§]	14	3	1	11	3	1
Mialgia [§]	10	2	1	10	2	1
Náuseas [§]	8	2	1	6	2	0.4
Artralgia [§]	6	1	0	4	1	0.4
Escalofríos [§]	5	1	0	5	1	0.4
Erupción*	5	-	-	3	-	-
Fiebre [†]	2	1	0	2	0	0.4

§ Moderada: Alguna limitación en la actividad diaria normal. Severa: Incapacidad para realizar la actividad diaria normal

¶ Moderada: ≥ 50 -100 mm. Severa: ≥ 100 mm

* La erupción sólo se evaluó como presente o no presente, sin una clasificación de severidad.

† Cualquiera: ≥ 38 °C. Moderada: 39-39,9°C. Severa: ≥ 40 °C. Los padres reportaron el uso de medicamentos antipiréticos para tratar o prevenir los síntomas en 11% y 13% de los sujetos entre 2 y 5 años de edad, 9% y 10% de los sujetos entre 6 y 10 años de edad para Menveo® y Vacuna conjugada contra meningococo (ACWY-D) respectivamente.

‡ Diferentes reacciones sistémicas diferentes fueron solicitadas para los diferentes grupos etarios

Tabla 6: Índices de reacciones adversas solicitados dentro de los 7 días tras la administración de la vacuna en sujetos entre 11 y 18 años de edad.

	Menveo® N=1631 (%)			Vacuna conjugada contra meningococo N=539 (%)		
	Cualquiera	Moderada	Severa	Cualquiera	Moderada	Severa
Local						
Dolor en el sitio de la inyección [§]	44	9	1	53	11	1
Eritema [¶]	15	2	0.4	16	1	0
Induración [¶]	12	2	0.2	11	1	0
Sistémica						
Cefalea [§]	29	8	2	28	7	1
Mialgia [§]	19	4	1	18	5	0.4
Náuseas [§]	12	3	1	9	2	1
Malestar [§]	11	3	1	12	5	1
Escalofríos [§]	8	2	1	7	1	0.2
Artralgia [§]	8	2	0.4	6	1	0
Erupción*	3	-	-	3	-	-
Fiebre [†]	1	0.4	0	1	0	0

§ Moderada: Alguna limitación en la actividad diaria normal. Severa: Incapacidad para realizar la actividad diaria normal

¶ Moderada: ≥ 50 -100 mm. Severa: ≥ 100 mm

* La erupción sólo se evaluó como presente o no presente, sin una clasificación de gravedad.

† Cualquiera: 39 a 39,9°C. Severa: ≥ 40 °C.

Tabla 7: Índices de reacciones adversas solicitadas dentro de los 7 días tras la administración de la vacuna en sujetos entre 19 y 55 años de edad.

	Menveo® N=1018 (%)			Vacuna conjugada contra meningococo N=336 (%)		
	Cualquiera	Moderada	Severa	Cualquiera	Moderada	Severa
Local						
Dolor en el sitio de la inyección [§]	38	7	0.3	41	6	0
Eritema [¶]	16	2	1	12	1	0
Induración [¶]	13	2	0.4	9	0.3	0

13 Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.675
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apostada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas Antimeningocócicas
Farm. Av. Paraná 300 y 92
Gte. Asuntos Regulatorios
Apostada

BA
Q

Sistémica						
Cefalea [§]	25	7	2	25	7	
Mialgia [§]	14	4	0.5	15	3	1
Malestar [§]	10	3	1	10	2	1
Náuseas [§]	7	2	0.4	5	1	0.3
Artralgia [§]	6	2	0.4	6	1	1
Escalofríos [§]	4	1	0.1	4	1	0
Erupción*	2	-	-	1	-	-
Fiebre†	1	0.3	0	1	0.3	0

§ Moderada: Alguna limitación en la actividad diaria normal. Severa: Incapacidad para realizar la actividad diaria normal

¥ Moderada: ≥ 50-100 mm. Severa: ≥ 100 mm

* La erupción sólo se evaluó como presente o no presente, sin una clasificación de gravedad.

† Cualquiera: ≥38°C, Moderada: 39 a 39,9°C. Severa: ≥ 40°C.

Reacciones adversas solicitadas después de la administración concomitante de la vacuna

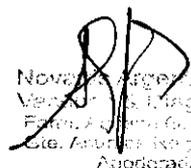
La seguridad de Menveo[®] administrado concomitantemente con Vacuna de Tétanos, Difteria Reducida y Tos Ferina Acelular, Adsorbida y Vacuna de Virus del Papiloma Humano Cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16 y 18), Recombinante, se evaluó en un estudio realizado en un único centro. Los eventos adversos locales y sistémicos solicitados fueron registrados e informados como se señaló anteriormente. En este estudio, sujetos de 11 a 18 años de edad recibieron Menveo[®] concomitantemente con Vacuna de Tétanos, Difteria Reducida y Tos Ferina Acelular, Adsorbida y Vacuna de Virus del Papiloma Humano Cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16 y 18), Recombinante (N=540), o Menveo[®] seguido un mes más tarde por Vacuna de Tétanos, Difteria Reducida y Tos Ferina Acelular, Adsorbida y luego un mes más tarde Vacuna de Virus del Papiloma Humano Cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16 y 18), Recombinante (n=541), o Vacuna de Tétanos, Difteria Reducida y Tos Ferina Acelular, Adsorbida seguido un mes más tarde por Menveo[®] y luego un mes más tarde Vacuna de Virus del Papiloma Humano Cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16 y 18), Recombinante (N=539). Algunos eventos adversos sistémicos solicitados se notificaron más frecuentemente en el grupo que recibió Menveo[®], Vacuna de Tétanos, Difteria Reducida y Tos Ferina Acelular, Adsorbida y Vacuna de Virus del Papiloma Humano Cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16 y 18), Recombinante en forma concomitante, (cefalea 40%, malestar 25%, mialgia 27%, y artralgia 17%) en comparación con el grupo que recibió primero Menveo[®] sólo (cefalea 36%, malestar 20%, mialgia 19%, y artralgia 11%). Entre los sujetos a los que se administró Menveo[®] sólo (un mes antes de Vacuna de Tétanos, Difteria Reducida y Tos Ferina Acelular, Adsorbida), 36% informaron cefalea, 20% malestar y 16% mialgia, Entre los sujetos a los que se administró Menveo[®] un mes después de Vacuna de Tétanos, Difteria Reducida y Tos Ferina Acelular, Adsorbida, 27% informó cefalea, 18% malestar y 16% mialgia.

DA



Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.
 Menveo[®] - Vacuna Magnésica
 Farm. Elsa Orosa, San Carlos
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada



Eventos adversos serios en todos los estudios de seguridad

La información sobre eventos adversos serios en sujetos entre 2 y 10 años derivó de 3 ensayos clínicos aleatorizados, controlados. El seguimiento de seguridad abarcó de 6 a 12 meses e incluyó 2883 sujetos que recibieron Menveo[®]. Los eventos adversos serios reportados durante los periodos de seguimiento de seguridad se produjeron en 21/2883 (0,7%) de los sujetos que recibieron Menveo[®], en 7/1255 (0,6%) de los sujetos que recibieron Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D), y en 2/861 (0,2%) de los sujetos que recibieron Vacuna con Polisacáridos Meningocócicos, Grupos A, C, Y y W-135 Combinada (ACWY-PS). En los sujetos que recibieron una o dos dosis de Menveo[®], hubo 6 sujetos con neumonía, 3 sujetos con apendicitis y 2 sujetos con deshidratación; todos los demás eventos se informaron solamente para un sujeto. Entre 1255 sujetos que recibieron una sola dosis de Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D) y los 861 sujetos que recibieron Vacuna con Polisacáridos Meningocócicos, Grupos A, C, Y y W-135 Combinada (ACWY-PS), no hubo eventos reportados que ocurrieran en más de un sujeto. Los eventos adversos serios que ocurrieron dentro de los primeros 30 días después de recibir cada vacuna fueron los siguientes: Menveo[®] (6/2883 [0,2%]) – apendicitis, neumonía, infección estafilocócica, deshidratación, convulsiones febriles y convulsiones tónicas; Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D) (1/1255 [0,1%]) – hernia inguinal; Vacuna con Polisacáridos Meningocócicos, Grupos A, C, Y y W-135 Combinada (ACWY-PS) (2/861 [0,2%]) – dolor abdominal, neumonía lobular. En un estudio de soporte, 298 sujetos recibieron una o dos dosis de Menveo[®] y 22 (7%) presentaron eventos adversos serios durante un período de seguimiento de 13 meses incluyendo 13 sujetos con varicela y 2 sujetos con laringitis. Todos los otros eventos fueron reportados en un solo sujeto. Durante los 30 días posteriores a la vacunación, se reportaron un caso de lesión en extremidades y un caso de varicela.

La información con respecto a eventos adversos serios en sujetos entre 11 y 55 años derivó de 5 ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Los eventos adversos serios informados dentro de los 6 meses de la vacunación se produjeron en 40/6185 (0,6%) de los sujetos tratados con Menveo[®], 13/1757 (0,7%) de los sujetos tratados con Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D), y 5/209 (2,4%) de los sujetos tratados con Vacuna con Polisacáridos Meningocócicos, Grupos A, C, Y y W-135 Combinada (ACWY-PS). Durante los 6 meses luego de la inmunización, los eventos adversos serios informados por más de un sujeto fueron los siguientes: Menveo[®] - apendicitis (3 sujetos), accidente de tráfico (3 sujetos) e intento de suicidio (5 sujetos); Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide

diftérico (ACWY-D) - protrusión de disco intervertebral (2 sujetos); Vacuna con Polisacáridos Meningocócicos, Grupos A, C, Y y W-135 Combinada (ACWY-PS) – ninguno. Los eventos adversos serios que ocurrieron dentro de los 30 días de la vacunación reportados por 7 de 6185 (0,1%) sujetos del grupo de Menveo[®], 4 de 1757 (0,2%) sujetos del grupo de Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D), y ninguno de los 209 sujetos tratado en el grupo con Vacuna con Polisacáridos Meningocócicos, Grupos A, C, Y y W-135 Combinada (ACWY-PS). Los eventos que se produjeron durante los primeros 30 días luego de la inmunización con Menveo[®] fueron: conducto vitelino-intestinal remanente, Síndrome de Cushing, hepatitis viral, enfermedad inflamatoria pelviana, sobredosis intencional de múltiples fármacos, crisis parciales simples, y depresión suicida. Los eventos que se produjeron durante los primeros 30 días después de la inmunización con Vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada de proteínas de toxoide diftérico (ACWY-D) fueron: herpes zoster, caída, protrusión de disco intervertebral y angioedema.

Experiencia Post-Comercialización

Además de los reportes en ensayos clínicos, los informes voluntarios globales de los eventos adversos recibidos para Menveo[®] en sujetos entre 11 y 55 años de edad desde la introducción en el mercado de la vacuna se enumeran a continuación. Esta lista incluye eventos serios o eventos que tienen una conexión causal con Menveo[®]. Debido a que estos eventos se reportan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar fehacientemente la frecuencia de los mismos o establecer una relación causal con la vacuna.

Trastornos de oído y laberinto: Trastorno auditivo, dolor de oído, vértigo, trastorno vestibular.

Trastornos de los ojos: Ptoxis palpebral.

Trastornos generales y condición del sitio de administración: prurito en el sitio de la inyección, dolor, eritema, inflamación e hinchazón, fatiga, malestar, pirexia.

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad.

Infecciones e Infestaciones: Celulitis en el sitio de vacunación.

Lesión, Toxicidad y Complicaciones de Procedimiento: Caída, lesión en la cabeza.

Investigación: alanina aminotransferasa aumentada, temperatura del cuerpo aumentada.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor óseo.

Trastornos del sistema nervioso: mareo, síncope, convulsión tónica, cefalea, paresia facial, trastorno en el equilibrio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor orofaríngeo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exfoliación de la piel.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vot. N.º 15.575
Farm. Elsa Orosa
Gto. Asuntos Regulatorios
Apoderada

NOVARTIS

SOBREDOSIFICACIÓN

0039



No se han reportado casos de sobredosificación.

En Argentina:

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

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

PRESENTACIONES

- Un vial con polvo liofilizado con oligosacárido conjugado serogrupo A.
- Un vial con solución con oligosacáridos conjugados serogrupos C,Y, W-135.

- Cinco viales con polvo liofilizado con oligosacárido conjugado serogrupo A.
- Cinco viales con solución con oligosacáridos conjugados serogrupos C,Y, W-135.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar entre 2° y 8°C alejado del compartimento del congelador. NO CONGELAR. No se debe usar el producto que haya sido congelado. Conserve los viales en la caja exterior con el fin de proteger contra la luz. No usar después de la fecha de vencimiento. Mantenga este medicamento en la caja original. La caja contiene información relevante.

Solvente fabricado por: Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Bellaria – Rosia. Sovicille. Italia.

Liofilizado fabricado por: Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH. Marburg. Alemania

Acondicionado por: Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Bellaria- Rosia. Sovicille. Italia

En Argentina:

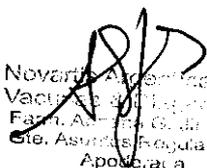
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:55.659

Importado y distribuido por: **Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires-Argentina.

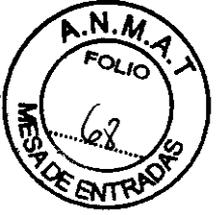
Novartis Argentina S.A.
Fárm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Vial de 0,5 ml (10 mg/ml)
Fárm. A - 100 - G. 10 - 1 - 22
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



Director técnico: Lucio Jeroncic- Químico. Farmacéutico

0039



En Colombia:

Importado y distribuido por: **Novartis de Colombia S.A. Bogotá D.C. Colombia.**

Registro Sanitario N° INVIMA 2010M-0011552.

En Chile:

Importado por: **Novartis Chile S.A. Rosario Norte 615. Piso 9°. Las Condes – Santiago de Chile.**

Registro I.S.P. N° B-2150/10

En Venezuela:

Importado y distribuido por: **Novartis de Venezuela S.A.**

RIF J-00334676-4. Los Ruices. Caracas. Venezuela

Farmacéutico Patrocinante: Dra. Paula F. Pacheco A.

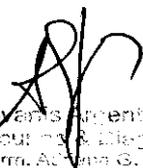
Registrado en el M.P.P.S. bajo el N° P.B. XXXX/xx

® Marca Registrada de Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

PA

Fecha última revisión: Junio de 2011


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Adhemar Gutiérrez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada