



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

DISPOSICIÓN Nº 0144

BUENOS AIRES, 09 ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019048-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI PASTEUR S.A., en representación de SANOFI PASTEUR, INC (EE.UU.), solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MENACTRA / VACUNA ANTIMENINGOCÓCCICA POLISACÁRIDA CONTRA SEROGRUPOS A, C, Y y W-135 CONJUGADA CON TOXOIDE DIFTÉRICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, POLISACÁRIDO (CONJUGADO MONOVALENTE) MENINGOCOCCICO SEROGRUPO A 4µg/dosis; POLISACÁRIDO (CONJUGADO MONOVALENTE) MENINGOCOCCICO SEROGRUPO C 4µg/dosis, POLISACÁRIDO (CONJUGADO MONOVALENTE) MENINGOCOCCICO SEROGRUPO Y 4µg/dosis, POLISACÁRIDO (CONJUGADO MONOVALENTE) MENINGOCOCCICO SEROGRUPO W-135 4µg/dosis, aprobada por Certificado Nº 55.663.



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

DISPOSICIÓN N°

0144

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 159 a 160 obra el informe técnico favorable 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 MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MENACTRA / VACUNA ANTIMENINGOCÓCCICA POLISACÁRIDA CONTRA SEROGRUPOS A, C, Y y W-135 CONJUGADA CON TOXOIDE DIFTÉRICO, Forma farmacéutica y



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

DISPOSICIÓN N°

01441

concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, POLISACARIDO (CONJUGADO MONOVALENTE) MENINGOCOCCICO SEROGRUPO A 4µg/dosis; POLISACÁRIDO (CONJUGADO MONOVALENTE) MENINGOCOCCICO SEROGRUPO C 4µg/dosis, POLISACÁRIDO (CONJUGADO MONOVALENTE) MENINGOCOCCICO SEROGRUPO Y 4µg/dosis, POLISACÁRIDO (CONJUGADO MONOVALENTE) MENINGOCOCCICO SEROGRUPO W-135 4µg/dosis, aprobada por Certificado N° 55.663 y Disposición N° 3470/10, propiedad de la firma SANOFI PASTEUR S.A., en representación de SANOFI PASTEUR, INC (EE.UU.), cuyos textos constan de fojas 119 a 121, para los rótulos y de fojas 122 a 157, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3470/10 los rótulos autorizados por la foja 119 y los prospectos autorizados por las fojas 122 a 133, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.663 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición



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

DISPOSICIÓN Nº **0144/**

conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019048-11-0

DISPOSICION Nº **0144/**

js


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

RAA

9



*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°..... **0144** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.663 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI PASTEUR S.A., en representación de SANOFI PASTEUR, INC (EE.UU.), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MENACTRA / VACUNA ANTIMENINGOCÓCCICA POLISACÁRIDA CONTRA SEROGRUPOS A, C, Y y W-135 CONJUGADA CON TOXOIDE DIFTÉRICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, POLISACÁRIDO (CONJUGADO MONOVALENTE) MENINGOCOCCICO SEROGRUPO A 4µg/dosis; POLISACÁRIDO (CONJUGADO MONOVALENTE) MENINGOCOCCICO SEROGRUPO C 4µg/dosis, POLISACÁRIDO (CONJUGADO MONOVALENTE) MENINGOCOCCICO SEROGRUPO Y 4µg/dosis, POLISACÁRIDO (CONJUGADO MONOVALENTE) MENINGOCOCCICO SEROGRUPO W-135 4µg/dosis.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3470/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-022183-09-5.-



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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Disposición N° 3470/10.-	Rótulos de fs. 119 a 121, corresponde desglosar fs. 119. Prospectos de fs. 122 a 157, corresponde desglosar de fs. 122 a 133.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI PASTEUR S.A., en representación de SANOFI PASTEUR, INC (EE.UU.), Titular del Certificado de Autorización N° 55.663 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **09 ENE 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-019048-11-0

DISPOSICIÓN N°

js

01471

[Handwritten Signature]
 DR. OTTO A. ORSINGER
 SUB-INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.

RA



ORIGINAL



Proyecto de rótulo

MENACTRA®
VACUNA ANTIMENINGOCÓCCICA POLISACÁRIDA CONTRA GRUPOS A, C, Y y W-135 CONJUGADA CON TOXOIDE DIFTÉRICO
Solución Inyectable para administración intramuscular

Industria de origen: Estados Unidos de Norteamérica

Venta Bajo Receta

Estuche con 1 vial monodosis

COMPOSICIÓN: Cada dosis de 0,5 ml de vacuna contiene:

Polisacárido (conjugado monovalente) meningocócico (Serogrupo A) 4 µg / dosis
Polisacárido (conjugado monovalente) meningocócico (Serogrupo C)..... 4 µg / dosis
Polisacárido (conjugado monovalente) meningocócico (Serogrupo Y)..... 4 µg / dosis
Polisacárido (conjugado monovalente) meningocócico (Serogrupo W-135) ... 4 µg /dosis

Proteína de toxoide diftérico (proteína portadora) 48 µg / 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO: Leer el prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre +2° y +8°C (en refrigerador). NO CONGELAR. No debe utilizarse el producto si se expuso a congelación. No utilizar luego de la fecha de vencimiento. Proteger de la luz

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

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.

Tomkinson 2054 (B1642EMU) San Isidro - Pcia. de Buenos Aires

Dirección Técnica: Dra. Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

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

10/2011

Nota: este texto se repetirá en los envases conteniendo 5 viales monodosis

LA

9

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO

Proyecto de prospecto

MENACTRA®
VACUNA ANTIMENINGOCÓCCICA POLISACÁRIDA CONTRA GRUPOS A, C, Y y W-135 CONJUGADA CON TOXOIDE DIFTÉRICO
Solución Inyectable para administración intramuscular

Industria de origen: Estados Unidos de Norteamérica

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN: Cada dosis de 0,5 ml de vacuna contiene:

Polisacárido (conjugado monovalente) meningocócico (Serogrupo A) 4 µg / dosis
 Polisacárido (conjugado monovalente) meningocócico (Serogrupo C)..... 4 µg / dosis
 Polisacárido (conjugado monovalente) meningocócico (Serogrupo Y).....4 µg / dosis
 Polisacárido (conjugado monovalente) meningocócico (Serogrupo W-135) ... 4 µg /dosis

Proteína de toxoide diftérico (proteína portadora) 48 µg / 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.

ACCION TERAPÉUTICA

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

DESCRIPCIÓN

MENACTRA® vacuna antimeningocócica (grupos A, C, Y y W-135) de polisacárido conjugado a toxoide diftérico, es una vacuna estéril para administración intramuscular que contiene antígenos del polisacárido capsular de *Neisseria meningitidis*, serogrupos A, C, Y y W-135 conjugados en forma individual a la proteína del toxoide diftérico. Las cepas de *N. meningitidis* A, C, Y y W-135 se cultivan en agar de Mueller Hinton y crecen en medio de Watson Scherp. 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. Los cultivos de *Corynebacterium diphtheriae* se hacen crecer en un medio de Mueller y Miller modificado y se detoxifican 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 serial. 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. 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 µg (0,000532%).

La potencia de MENACTRA se determina cuantificando la cantidad de cada antígeno de polisacárido conjugado a la proteína del 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 de cloruro de sodio isotónica tamponada con fosfato de sodio que contiene 4 µg de cada uno de los polisacáridos meningocócicos de los serogrupos A, C, Y y W-135 conjugados a aproximadamente 48 µg de proteína portadora de toxoide diftérico.

INDICACIONES Y USO

MENACTRA está indicada para la inmunización activa de personas de 9 meses a 55 años de edad, para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135 de *N. meningitidis*.

MENACTRA no está indicada para la prevención de meningitis causada por otros microorganismos o para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por el serogrupo B de *N. meningitidis*.

MENACTRA no está indicada para el tratamiento de infecciones meningocócicas.

MENACTRA puede ser utilizada como refuerzo contra el serogrupo C en personas que hayan sido primovacunadas con una vacuna monovalente conjugada contra el meningococo C.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Clasificación ATC: J07AH - Grupo fármaco-terapéutico: Vacunas antimeningocóccicas

Mecanismo de acción

La presencia de anticuerpos bactericidas anti-polisacárido capsular meningocócico se ha asociado con la protección contra la enfermedad meningocócica invasiva. La vacuna 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 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 sujetos que tuvieran un título de anticuerpos SBA-H de 1:8 o mayor para cada serogrupo.

En individuos de 11 a 55 años, la respuesta a la vacunación con una única dosis de vacuna se evaluó mediante la proporción de sujetos con un aumento de 4 veces o más en los anticuerpos bactericidas a cada serogrupo medidos con SBA-BR.

En individuos de 2 a 55 años, la eficacia de la vacuna 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 bactericida sérico (SBA).

Inmunogenicidad

> **Niños de 9 a 12 meses de edad**

En un estudio multicéntrico aleatorizado que se efectuó en EE.UU., se administró la vacuna 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. El rango de edad mediana 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 la vacuna MENACTRA administrada sola o en forma concomitante con las vacunas MMRV o PCV7 a los 12 meses de edad

Serogrupo		Vacunaciones administradas a los 12 meses de edad después de una dosis de MENACTRA aplicada a los 9 meses de edad					
		Vacuna MENACTRA		Vacunas MENACTRA + MMRV		Vacunas MENACTRA + PCV7	
		(N=272-277) ^b		(N=177-180) ^b		(N=264-267) ^b	
			(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=Cantidad 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 por lo menos un título SBA-H 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 hSBA ≥ 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 hSBA ≥ 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].

RAA

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO

➤ **Individuos 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 la vacuna MENACTRA (N=2526) o de la vacuna Menomune-A/C/Y/W-135 (N=2317). En todos los grupos etáreos 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.

➤ **Inmunogenicidad en niños de 2 a 10 años**

De 1408 niños inscriptos de 2 a 10 años de edad, las respuestas inmunes evaluadas de un subgrupo de los participantes que recibieron MENACTRA (2-3 años, n=52; 4-10 años, n=84) y de los participantes que recibieron la vacuna Menomune-A, C, Y y W-135 (2-3 años, n=53; 4-10 años, n=84) fueron comparables para los cuatro serogrupos (Tabla 2).

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

		De 2 a 3 años				De 4 a 10 años			
		Vacuna MENACTRA		Vacuna Menomune-A/ C/ Y/W-135		Vacuna MENACTRA		Vacuna Menomune-A/ C/ Y/W-135	
		N ^b =48-52		N ^b =50-53		N ^b =84		N ^b =84	
Sero grupo			(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 = cantidad de participantes del subgrupo con por lo menos un resultado válido de serología el día 0 y el día 28.

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

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

En el subgrupo de participantes de 2 a 3 años de edad con títulos pre-vacunación no detectables (<1:4 en el día 0), los índices de seroconversión (definidos como ≥1:8 en 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 (<1:4 el día 0), los índices de seroconversión (definidos como ≥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).

➤ **Inmunogenicidad en adolescentes de 11 a 18 años**

Los resultados del estudio clínico comparativo realizado en 881 adolescentes de 11 a 18 años de edad mostraron que las respuestas inmunes con MENACTRA y la vacuna 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 la vacuna Menactra y la vacuna 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

Sero grupo		De 11 a 18 años				De 18 a 55 años			
		Vacuna MENACTRA		Vacuna Menomune-A/C/Y/W-135		Vacuna MENACTRA		Vacuna Menomune-A/C/Y/W-135	
		N ^b =423	(IC del 95%) ^c	N ^b =423	(IC del 95%) ^c	N ^b =1280	(IC del 95%) ^c	N ^b =1098	(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)
W135	% 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 = cantidad 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 vacuna Menactra resultó no inferior a la vacuna Menomune-A/C/Y/W-135. La no inferioridad se evaluó en cuanto a 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 de 0,05.

En los participantes con títulos pre-vacunación no detectables (menos de 1:8 el día 0), los índices de seroconversión (definidos como un aumento ≥ 4 veces en los títulos SBA-BR del 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); 99%, 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).

En los participantes con títulos pre-vacunación no detectables (menos de 1:8 el día 0), los índices de seroconversión (definidos como un aumento ≥ 4 veces en los títulos SBA-BR del 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); 99%, 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).

➤ **Inmunogenicidad en adultos de 18 a 55 años**

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

En los participantes con títulos pre-vacunación no detectables (menos de 1:8 en el día 0), los índices de seroconversión (definidos como un aumento de orden ≥ 4 veces en los títulos SBA del día 28) fueron similares entre los vacunados con MENACTRA y los vacunados con Menomune-A, C, Y 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 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).

Administración concomitante con otras vacunas

> MMRV (o MMR+V) o PCV7

En un estudio controlado con un principio activo que se llevó a cabo en EE.UU., se administró la vacuna MENACTRA a 1179 niños a los 9 y 12 meses de edad. 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 sarampión, parotiditis, rubéola y varicela entre los niños que recibieron la vacuna 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 concentraciones medias geométricas (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 sujetos con muestras de suero disponibles, los datos de GMT del ensayo de opsonofagocitosis de neumococos fueron coherentes con los datos de GMC de IgG.

> Tétanos y difteria

En un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego, 1.021 participantes de 11 a 17 años de edad recibieron las vacunas contra Tétanos y Difteria (dT) y MENACTRA en forma concomitante (N=509) o bien dT 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 SBA-BR de los serogrupos meningocócicos C, Y y W-135 fue mayor cuando la vacuna MENACTRA se administró en forma concomitante con la vacuna dT (86-96%) que cuando se administró un mes después de la vacuna dT (65-91%). Las respuestas de anticuerpos anti-tétanos y anti-difteria fueron similares en ambos grupos del estudio.

> Vacuna de polisacárido capsular Vi contra la fiebre tifoidea (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 la vacuna MENACTRA y la vacuna Typhim Vi fueron similares en ambos grupos del estudio.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis y esquema

MENACTRA debe administrarse en una única inyección de 0,5 ml por VÍA INTRAMUSCULAR, preferiblemente en la sección anterolateral del muslo o en la región del deltoides, dependiendo de la edad del vacunado y su masa muscular. No administrar este producto por vía intravenosa.

- En niños de 9 a 23 meses de edad, MENACTRA se administra en una serie de 2 dosis con un intervalo al menos de tres meses.
- Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una única dosis.
- **Revacunación:** No se ha determinado aún la necesidad ni el momento de aplicación de una dosis de refuerzo de MENACTRA. Ver las recomendaciones nacionales sobre las dosis de refuerzo.

Preparación para la administración:

La vacuna MENACTRA es una solución transparente a ligeramente turbia, se presenta en viales monodosis, sin conservantes. Mantener en refrigerador hasta su utilización.

La vacuna deben someterse a inspección visual para detectar integridad del vial, si existen partículas o decoloración y/o variación del aspecto físico antes de la administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Si se observa cualquiera de estas condiciones, no debe aplicarse la vacuna.

Evitar inyectar la vacuna por vía intradérmica o subcutánea, dado que no se han llevado a cabo estudios clínicos para determinar la eficacia y seguridad de la vacuna usando estas vías de administración.

Remover el sello metálico el vial y retirar 0,5 ml del producto usando jeringas y agujas adecuadas, asegurarse de que no haya burbujas de aire presentes antes de inyectar.

No mezclar MENACTRA con otras vacunas en la misma jeringa

Se puede administrar MENACTRA concomitantemente con otras vacunas, utilizando jeringas separadas y sitios de inyección diferentes.

Descarte: Después de utilizar la vacuna, todo resto de vacuna y/o de su vial deben descartarse en forma segura, preferentemente por incineración o por inactivación por calor, de acuerdo a los procedimientos locales.

ORIGINAL

0144



Administración concomitante con otras vacunas

Ver la sección CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES (Administración concomitante con otras vacunas) y la sección PRECAUCIONES.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad: Reacción alérgica severa (por ejemplo anafilaxis) luego de una dosis previa de una vacuna que contenga polisacárido capsular meningocócico, toxoide diftérico o CRM₁₉₇, o ante cualquier componente de la vacuna MENACTRA [ver la sección COMPOSICIÓN y la sección DESCRIPCIÓN]

Síndrome de Guillain-Barré: Antecedentes conocidos del síndrome de Guillain-Barré (GBS) son una contraindicación a la administración de la vacuna [ver la sección ADVERTENCIAS].

Enfermedad febril o aguda: La vacunación debe posponerse en caso de enfermedad febril o aguda. Sin embargo una enfermedad febril menor o una enfermedad sin fiebre, como una infección suave de las vías respiratorias superiores, no es, en general, razón para posponer la inmunización.

Embarazo: Ver la sección PRECAUCIONES.

ADVERTENCIAS

Síndrome de Guillain-Barré

Se ha reportado Síndrome de Guillain-Barré (GBS) en una relación temporal luego de la administración de MENACTRA. Una evaluación temprana de eventos adversos posteriores a la comercialización sugiere un potencial de riesgo aumentado de GBS después de la vacunación con MENACTRA [ver las secciones CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS - Reportes posteriores a la comercialización]. Sin embargo, de acuerdo a un reciente estudio retrospectivo de cohorte, multicéntrico, con caso control anidado que involucró 12 millones de adolescentes de los cuales 1,4 millones recibieron la vacuna MENACTRA, no se encontró evidencia de un incremento en el riesgo de GBS asociado con el uso de la vacuna MENACTRA. De todas formas, las personas a quienes se haya diagnosticado GBS previamente no deberían recibir MENACTRA.

Poblaciones especiales:

- Trombocitopenia o trastornos de la coagulación:

MENACTRA no fue evaluada en personas con trombocitopenia o trastornos de la coagulación.

Como con cualquier otra vacuna administrada intramuscularmente debe ser evaluado el riesgo versus el beneficio en personas que presentan riesgos de hemorragias posteriores a una inyección intramuscular

- Inmunocompetencia alterada:

Las personas inmunocomprometidas, entre ellas las personas que reciban terapia inmunosupresora, pueden desarrollar una respuesta inmune disminuida ante la vacuna MENACTRA.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna:

Como cualquier vacuna, la vacunación con MENACTRA puede no proteger al 100% de las personas contra los serogrupos contenidos en ella.

Aunque puede ocurrir una respuesta de anticuerpos al toxoide diftérico, MENACTRA no deber ser considerada como un agente inmunizante contra difteria. No se recomiendan cambios en el calendario por administrar vacunas de rutina que contienen toxoide diftérico.

PRECAUCIONES

Prevención y manejo de reacciones alérgicas a la vacuna:

Antes de la administración de la vacuna, el profesional médico debe revisar los antecedentes de inmunización a fin de averiguar si existe una posible sensibilidad a la vacuna y reacciones adversas relacionadas con una vacunación previa para evaluar los riesgos y beneficios.

Debe estar disponible epinefrina y otros agentes adecuados utilizados para controlar reacciones alérgicas inmediatas en caso de que se produzca una reacción anafiláctica aguda.

Interacciones medicamentosas

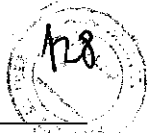
> Uso concomitante con otras vacunas:

La vacuna MENACTRA se administró de manera concomitante con Typhim Vi [vacuna de polisacárido Vi contra la fiebre tifoidea] y vacuna de toxoide tetánico y diftérico adsorbidos para uso en adultos (dT), en individuos de 18 a 55 y de 11 a 17 años de edad, respectivamente. En niños menores de 2 años de edad, MENACTRA se administró en forma conjunta con una o más de las siguientes vacunas: vacunas PCV7, MMR, V, MMRV o HepA [ver las secciones CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES - Administración concomitante de vacunas y REACCIONES ADVERSAS]

No hay datos disponibles para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de MENACTRA y vacunas que contienen DTaP cuando se administran de manera concomitante a los 15 meses de edad.

La respuesta de anticuerpos neumocócicos a algunos serotipos presentes en la vacuna PCV7 disminuyó luego de la co-administración de la vacuna MENACTRA y PCV7 [ver la sección CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES - Administración concomitante de vacunas]

RAA
M



No mezclar la vacuna MENACTRA con otras vacunas en la misma jeringa. Cuando la vacuna MENACTRA se administra en forma concomitante con otras vacunas inyectables, deben aplicarse con jeringas distintas y en lugares de inyección separados [ver la sección POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN].

> **Terapias inmunosupresoras:**

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

Embarazo: Categoría C

Los estudios de reproducción animal no han demostrado un riesgo con respecto a los efectos sobre el desarrollo embrio-fetal y embarazo, parto y desarrollo postnatal. Sin embargo, dado que no hay datos sobre el uso de esta vacuna en mujeres embarazadas, la vacuna MENACTRA debería ser dada a las mujeres embarazadas sólo si es claramente necesaria, por ejemplo durante un brote o previamente a un viaje necesario a una zona endémica, y sólo después de una evaluación de los riesgos y beneficios que involucre tanto al médico como al paciente.

Considerando la gravedad de la enfermedad meningocócica, el embarazo no debería ser un impedimento para la vacunación cuando el riesgo está claramente identificado.

Lactancia

Se desconoce si la vacuna MENACTRA se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana, debe tenerse cuidado cuando la vacuna MENACTRA se administre a una mujer que amamanta.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

No se ha evaluado su potencial carcinogénico o mutagénico o de alteración de la fertilidad de la vacuna MENACTRA

Uso pediátrico

La vacuna MENACTRA no está aprobada para utilizarse en lactantes menores de 9 meses. Los datos disponibles muestran que los lactantes a quienes se administraron tres dosis de la vacuna MENACTRA (a los 2, 4 y 6 meses de edad) tenían una respuesta disminuida a cada serogrupo de la vacuna antimeningocócica 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.

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 la vacuna MENACTRA se evaluó en cuatro estudios clínicos donde se inscribieron 3721 participantes, quienes recibieron la vacuna 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 neumocócica conjugada 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 las secciones CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES - Administración concomitante de vacunas y PRECAUCIONES]. Tres por ciento de los individuos recibieron 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 1256 niños, quienes recibieron la vacuna 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 recibieron las vacunas MMRV, PCV7 y HepA. De los 1778 niños, el 78% de los participantes (vacuna MENACTRA, N=1056; grupo de control, N=322) se inscribieron en centros de los Estados Unidos (EE.UU.) y el 22% en un centro de Chile (vacuna MENACTRA, N=200; grupo de control, N=200).

Individuos de 2 a 55 años de edad

La seguridad de MENACTRA se evaluó en 8 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 la vacuna Menomune-A, C, Y y W-135. No se observaron diferencias sustanciales en las características demográficas entre los grupos. Entre los vacunados con MENACTRA de todas las edades, el 24,0%, 16,2%, 40,4% y 19,4% se encontraban en los grupos etáreos de 2-10, 11-14, 15-25 y 26-55 años de edad, respectivamente. Entre los vacunados con Menomune-A, C, Y y W-135



de todas las edades, el 42,3%, 9,3%, 30,0% y 18,5% se encontraban en los grupos etarios de 2-10, 11-14, 15-25 y 26-55 años de edad, respectivamente.

Los tres estudios de seguridad primaria eran estudios aleatorizados y controlados en forma activa en los cuales se inscribieron participantes de 2-10 años de edad (vacuna MENACTRA, N=1.713; vacuna Menomune-A, C, Y y W-135, N=1.519), 11-18 años de edad (vacuna MENACTRA, N=2.270; vacuna Menomune-A, C, Y y W-135, N=972) y 18-55 años de edad (vacuna MENACTRA, N=1.384; vacuna Menomune-A, C, Y y W-135, N=1.170), respectivamente. De los 3.232 niños de 2-10 años de edad, el 68% de los participantes (vacuna MENACTRA, n=1.164; vacuna Menomune-A, C, Y y W-135, n=1.031) se inscribieron en centros de EE.UU. y el 32% en un centro de Chile. La mediana de las edades de las subpoblaciones chilenas y estadounidenses 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 la vacuna Menomune-A, C, Y y W-135 por vía subcutánea), el personal del estudio que recolectaba los datos de seguridad era distinto del personal que administraba las vacunas.

Evaluación de seguridad

Se monitoreó a los participantes después de cada vacunación durante 30 minutos para detectar reacciones inmediatas. Se registraron las reacciones en el lugar de la inyección y sistémicas solicitadas en un diario durante 7 días consecutivos después de cada vacunación. Se monitoreó a los participantes durante 28 días (30 días en el caso de lactantes y 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 clínica intermedia. La información referida a eventos adversos manifestados en el periodo de 6 meses después de la vacunación se obtuvo mediante una entrevista telefónica guiada.

Eventos adversos graves en todos los estudios de seguridad

Los eventos adversos graves (SAE) se informaron dentro de un periodo de 6 meses después de la vacunación en personas de 9 meses a 55 años de edad. En los niños que recibieron la vacuna MENACTRA a los 9 meses y los 12 meses de edad, la tasa de casos de SAE registrados fue de 2,0% - 2,5%. En los participantes que recibieron una o más de las vacunas infantiles (sin que se les coadministrara la vacuna MENACTRA) a los 12 meses de edad, la tasa de SAE manifestados fue de 1,6% - 3,6%, según la cantidad y el tipo de las vacunas recibidas. En niños de 2 a 10 años de edad, la tasa de SAE fue del 0,6% después de MENACTRA y del 0,7% después de la vacuna Menomune-A, C, Y y W-135. En adolescentes de 11 a 18 años de edad y adultos 18 a 55 años de edad la tasa de SAE fue del 1,0% después de MENACTRA y del 1,3% después de la vacuna Menomune-A, C, Y y W-135.

Eventos adversos solicitados en los estudios de seguridad primaria

Las reacciones adversas en el sitio de inyección y sistémicas solicitadas informadas con mayor frecuencia dentro de los 7 días siguientes a la vacunación en niños de 9 y 12 meses de edad (Tabla 4) fueron sensibilidad e irritabilidad en el sitio de inyección.

Las reacciones adversas en sitio de inyección y sistémicas solicitadas informadas con mayor frecuencia en niños estadounidenses de 2 a 10 años de edad (Tabla 5) fueron dolor e irritabilidad en el sitio de inyección. Diarrea, somnolencia y anorexia también fueron comunes.

Las reacciones adversas en sitio de inyección solicitadas informadas con mayor frecuencia en adolescentes de 11 a 18 años de edad (Tabla 6) y adultos de 18 a 55 años de edad (Tabla 7) fueron dolor en el sitio de inyección, dolor de cabeza y fatiga. Con excepción del enrojecimiento en adultos, se informaron con mayor frecuencia reacciones en el sitio de inyección tras la vacunación con MENACTRA que con Menomune-A/C/Y/W-135.

Tabla 4: 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	Vacuna MENACTRA a los 9 meses de edad N ^o =998 - 1002			Vacunas MENACTRA + PCV7 ^a + MMRV ^b + HepA ^c a los 12 meses de edad N ^o =898 - 908			Vacunas PCV7 ^a + MMRV ^b + HepA ^c a los 12 meses de edad N ^o =302 - 307		
	Cualquiera	Grado 2	Grado 3	Cualquiera	Grado 2	Grado 3	Cualquiera	Grado 2	Grado 3
Locales/en el lugar de la inyección									
Sensibilidad^e									
En el sitio de inyección de MENACTRA	37,4	4,3	0,6	48,5	7,5	1,3	-	-	-
En el sitio de inyección de PCV7	-	-	-	45,6	9,4	1,6	45,7	8,3	0,3
En el sitio de inyección de MMRV	-	-	-	38,9	7,1	1,0	43,0	5,2	0,0
En el sitio de inyección de HepA	-	-	-	43,4	8,7	1,4	40,9	4,6	0,3

ADA
Q

ROXANA MONTÉMILONE
DIRECTORA TÉCNICA

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO



Eritema ^f									
En el sitio de inyección de MENACTRA	30,2	2,5	0,3	30,1	1,3	0,1	-	-	-
En el sitio de inyección de PCV7	-	-	-	29,4	2,6	0,2	32,6	3,0	0,7
En el sitio de inyección de MMRV	-	-	-	22,5	0,9	0,3	33,2	5,9	0,0
En el sitio de inyección de HepA	-	-	-	25,1	1,1	0,0	26,6	0,7	0,0
Hinchazón ^f									
En el sitio de inyección de MENACTRA	16,8	0,9	0,2	16,2	0,9	0,1	-	-	-
En el sitio de inyección de PCV7	-	-	-	19,5	1,3	0,4	16,6	1,3	0,7
En el sitio de inyección de MMRV	-	-	-	12,1	0,4	0,1	14,1	0,3	0,0
En el sitio de 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 (Prevnar[®]) = Vacuna neumocócica 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 = cantidad de sujetos con datos disponibles.
^e Grado 2: Lloro y se queja cuando se le toca el lugar de la inyección. Grado 3: Lloro 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 5: 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	Vacuna MENACTRA N ^o =1156 - 1157			Vacuna Menomune-A/ C/ Y/ W-135 N ^o =1027		
	Cualquiera	Grado 2	Grado 3	Cualquiera	Grado 2	Grado 3
Locales/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 = cantidad 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

9



^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 6: Porcentaje de participantes de 11-18 años de edad que reportaron reacciones adversas solicitadas en los 7 días siguientes a la administración de la vacuna

Reacción	Vacuna MENACTRA N°=2264 - 2265			Vacuna Menomune-A/ C/ Y/ W-135 N°=970		
	Cual-quiera	Grado 2	Grado 3	Cual-quiera	Grado 2	Grado 3
Locales/en el sitio de 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 ^k	0,0	-	-	0,0	-	-

^a N = cantidad 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 7: Porcentaje de participantes de 18-55 años de edad que reportaron reacciones adversas solicitadas en los 7 días siguientes a la administración de la vacuna

Reacción	Vacuna MENACTRA N°=1371			Vacuna Menomune-A/ C/ Y/ W-135 N°=1159		
	Cual-quiera	Grado 2	Grado 3	Cual-quiera	Grado 2	Grado 3
Local/en el sitio de 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
Rash ^j	1,4	-	-	0,8	-	-
Convulsiones ^k	0,0	-	-	0,0	-	-

^a N = cantidad 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.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO

9 NA

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

Eventos adversos en estudios de vacunas concomitantes

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

Para consultar una descripción del diseño del estudio y la cantidad de participantes, ver la sección CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES - Administración concomitante de vacunas. En el estudio de seguridad primaria, se inscribieron 1378 niños estadounidenses para recibir la vacuna MENACTRA sola a los 9 meses de edad y la vacuna MENACTRA más una o más de las vacunas 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 4. Los participantes que recibieron la vacuna 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 la vacuna 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 concomitante de vacunas].

Reacciones en el sitio de inyección y sistémicas al administrarse con la vacuna de toxoide tetánico y diftérico adsorbidos

En un estudio clínico, se compararon los índices de las reacciones locales y sistémicas después de la administración de la vacuna MENACTRA y la vacuna de toxoide tetánico y diftérico adsorbidos (dT) elaborada por Sanofi Pasteur Inc. [Ver las secciones CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES - Administración concomitante de vacunas y PRECACUCIONES - Interacciones medicamentosas].

Se informó dolor en el lugar de la inyección con más frecuencia tras la vacunación con dT que tras la vacunación con MENACTRA (71% frente a 53%).

El índice general de eventos adversos sistémicos fue mayor cuando las vacunas MENACTRA y dT se administraron en forma concomitante que cuando la vacuna MENACTRA se administró 28 días después de dT (59% frente a 36%). En ambos grupos, las reacciones más comunes fueron dolor de cabeza (vacuna MENACTRA + dT, 36%; dT + placebo, 34%; vacuna MENACTRA sola, 22%) y fatiga (vacuna MENACTRA + dT, 32%; dT + placebo, 29%; vacuna MENACTRA sola, 17%). En todos los grupos se manifestó fiebre $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ con un índice $\leq 0,5\%$.

Reacciones en el sitio de inyección y sistémicas al administrarse con la vacuna de polisacárido capsular Vi contra la fiebre tifoidea:

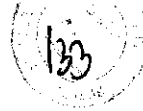
En un estudio clínico, se compararon los índices de las reacciones locales y sistémicas tras la administración de la vacuna MENACTRA y la vacuna de polisacárido capsular Vi contra la fiebre tifoidea, producida por Sanofi Pasteur SA [véanse las secciones CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES - Administración concomitante de vacunas y PRECACUCIONES - Interacciones medicamentosas] para consultar la descripción de la vacuna que se administró en forma concomitante, el diseño del estudio y la cantidad de participantes.

Más participantes experimentaron dolor tras la vacunación contra la fiebre tifoidea que tras la vacunación con MENACTRA (vacuna contra la fiebre tifoidea + placebo, 76% frente a la vacuna MENACTRA + vacuna contra la fiebre tifoidea, 47%). La mayoría (70%-77%) de las reacciones en el sitio de inyección solicitadas en ambos grupos en cualquiera de los sitios 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 (vacuna MENACTRA + vacuna contra la fiebre tifoidea, 41%; vacuna contra la fiebre tifoidea + placebo, 42%; vacuna MENACTRA sola, 33%) y fatiga (vacuna MENACTRA + vacuna contra la fiebre tifoidea, 38%; vacuna contra la fiebre tifoidea + placebo, 35%; vacuna MENACTRA sola, 27%). No se informó fiebre $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ni convulsiones en ninguno de los grupos.

Reportes posteriores a la comercialización

Además de los informes realizados en los estudios clínicos, se enumeran a continuación las notificaciones voluntarias de eventos adversos ocurridos en todo el mundo recibidos desde el lanzamiento de la vacuna MENACTRA al mercado. En la lista se incluyen eventos graves o eventos incluidos según su intensidad, frecuencia de notificación o posible relación causal con la vacuna MENACTRA. Como estos eventos se informaron de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la vacunación.

- *Trastornos del sistema inmune:* Reacciones de hipersensibilidad tales como reacción anafiláctica/anafilactoide, sibilancia, dificultad para respirar, hinchazón de las vías aéreas superiores, urticaria, eritema, prurito, hipotensión



- *Trastornos del sistema nervioso:* Síndrome de Guillain-Barré, parestesia, síncope vasovagal, mareos, convulsiones, parálisis facial, mielitis transversa, encefalomiелitis diseminada aguda
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* Mialgia

Notificación de eventos adversos

Pacientes, los padres y/o tutores deberían ser instruidos para reportar cualquier reacción adversa sospechosa a sus profesionales de salud, quienes deberán reportar estos eventos a Sanofi Pasteur.

SOBREDOSIS

El término sobredosis no aplica típicamente a vacunas. Sin embargo, si después de la vacunación se desarrollara una condición médica de emergencia, 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.

O contactar al Departamento Médico de Sanofi Pasteur – S.I.V. (011) 4732-5900

PRESENTACIONES

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre +2° y +8°C (en refrigerador). NO CONGELAR. No debe utilizarse el producto si se expuso a congelación. No utilizar luego de la fecha de vencimiento. Proteger de la luz

PERÍODO DE VIDA ÚTIL

No usar luego de la fecha de vencimiento indicada en el estuche.



MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

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:
SANOPI PASTEUR S.A.
Int. Tomkinson 2054 (B1642EMU) San Isidro - Pcia. de Buenos Aires
Dirección Técnica: Dra. Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica
Calle 8 N° 703 (esquina 5) – Parque Industrial Pilar - Pcia. de Buenos Aires.

10/2011



 ROXANA MONTEMILONE CHRISTIAN DOMINGUEZ
 DIRECTORA TÉCNICA APODERADO

RA
D