



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX2019-17951342-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX2019-17951342-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MENVEO / VACUNA CONJUGADA CONTRA MENINGOCOCO DE LOS SEROGRUPOS A, C, W-135 e Y, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 55.659.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que en IF-2019-75204803-APN-DGA#ANMAT obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. los nuevos prospectos e

información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada MENVEO / VACUNA CONJUGADA CONTRA MENINGOCOCO DE LOS SEROGRUPOS A, C, W-135 e Y, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 55.659.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-79942708-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-79942608-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.659, cuando se presente acompañado de esta Disposición.

ARTICULO 5°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX2019-17951342-APN-DGA#ANMAT

mdg

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.10.04 10:47:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.04 10:47:35 -03:00

PROYECTO DE INFORMACION PARA PACIENTES

MENVEO

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

Solución inyectable

Liofilizado y solución inyectable

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo reciban esta vacuna.

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Esta vacuna se le ha recetado a usted o a su hijo. No se lo entregue a otras personas.
- Si alguno de los efectos adversos se convierte en serio, o si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico

Este prospecto se escribió considerando que la persona que recibe la vacuna lo leerá, pero puede administrarse a adultos o niños, por lo tanto, usted puede leérselo a su niño.

Contenido del prospecto:

1. Qué es MENVEO y para qué se usa
2. Antes que le administren MENVEO
3. Cómo se administra MENVEO
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar MENVEO
6. Información adicional

1. Qué es MENVEO y para qué se usa

MENVEO es una vacuna para usar en niños (desde los 2 meses de edad), adolescentes y adultos para prevenir la enfermedad invasiva causada por una bacteria llamada *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C, W-135 e Y.

Estas bacterias pueden provocar infecciones serias y a veces pueden poner en peligro la vida, como la meningitis o la septicemia (infección diseminada de la sangre).

MENVEO ayuda a que su organismo genere su propia protección (anticuerpos) frente a estas enfermedades.

La vacuna no puede provocar las enfermedades contra las cuales lo protegen.

Como con todas las vacunas, MENVEO puede que no proteja completamente a quienes se vacunaron.

MENVEO solo protegerá contra enfermedades causadas por los cuatro serogrupos de *Neisseria meningitidis* para los cuales la vacuna se desarrolló. No lo protegerá contra infecciones causadas por algún otro serogrupo de *Neisseria meningitidis*.

2. Antes que le administren MENVEO

No se debe administrar MENVEO

- Si usted es alérgico (hipersensible) a MENVEO o a cualquiera de los ingredientes contenidos en MENVEO (incluidos en la sección 6), incluyendo toxoide diftérico. Los signos de una reacción alérgica pueden incluir urticaria con picazón, dificultad para respirar e hinchazón de la cara y lengua.

Consulte a su médico si usted cree que cualquiera de estos le aplica.

Tener especial cuidado con MENVEO

Antes de que usted reciba MENVEO, su médico necesita saber:

- Si usted padece una infección severa con fiebre alta. En estos casos, la vacunación puede posponerse hasta su recuperación. Una infección menor tal como un resfrío no debería ser un problema, pero consulte a su médico primero.
- Si usted tiene un sistema inmune debilitado. Es posible que la efectividad de MENVEO pudiera verse reducida en dichas personas.
- Si recibe tratamiento que bloquea la parte del sistema inmunitario conocida como activación del complemento, tal como eculizumab. Incluso si usted ha sido vacunado con MENVEO, sigue teniendo un riesgo incrementado de enfermedad causada por la bacteria *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C, W-135 e Y.

Pueden ocurrir desmayos luego, o aún antes de cualquier inyección; por eso, informe a su médico o enfermero si usted se desmayó con una inyección previa.

Uso con otros medicamentos o vacunas

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo los medicamentos adquiridos sin prescripción médica, o si ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.

MENVEO se puede administrar al mismo tiempo que otras vacunas.

Se usará un sitio de inyección diferente para cada tipo de vacuna

Embarazo y lactancia

Solicite a su médico o farmacéutico recomendaciones antes de tomar cualquier medicamento.

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el esquema de inmunización con MENVEO comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el esquema de inmunización con MENVEO comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

Conducción y uso de máquinas

No hay información sobre si MENVEO afecta la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, no maneje o use maquinas si usted se siente mal.

3. Cómo se administra MENVEO

Un médico o un enfermero le administrará MENVEO (0,5 ml).

Se le indicará si usted debe volver para una próxima dosis de MENVEO.

Se inyectará MENVEO en un músculo, comúnmente en el muslo en lactantes o en la parte superior del brazo en niños, adolescentes y adultos.

Niños de 2 a 23 meses de edad:

Lactantes que inician la vacunación de 2 a 6 meses de edad:

Tres inyecciones seguidas de una cuarta inyección.

- El intervalo entre cada una de las tres primeras inyecciones debe ser de al menos 2 meses.
- Una cuarta inyección se administrará durante el segundo año de vida (a los 12-16 meses).

En algunos países, un esquema alternativo de solo 3 dosis cuando MENVEO se da como parte de un programa de inmunización de rutina en lactantes o según la recomendación nacional.

Niños no vacunados de 7 a 23 meses de edad:

Dos inyecciones, con la segunda inyección administrada en el segundo año de vida y al menos 2 meses después de la primera inyección.

Niños mayores de 2 años de edad, adolescentes y adultos:

Una inyección.

Informe a su médico si ha recibido una inyección previa con MENVEO u otra vacuna contra meningococo.

Su médico le indicará si usted necesita una inyección adicional de MENVEO.

Si usted olvida una dosis de MENVEO

Si usted olvida una inyección del esquema, es importante que usted haga otra visita.

Asegúrese que su hijo finalice el esquema de vacunación completo. De lo contrario, su hijo puede no estar completamente protegido.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, MENVEO puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Niños de 2 a 23 meses de edad:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- cambios en los hábitos alimentarios
- llanto persistente
- somnolencia
- diarrea
- vómitos
- irritabilidad
- dolor en el lugar de la inyección
- enrojecimiento en el lugar de la inyección (≤ 50 mm)
- induración en el lugar de la inyección (≤ 50 mm).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- erupción cutánea
- dolor intenso en el lugar de la inyección
- fiebre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- enrojecimiento en el lugar de la inyección (> 50 mm)
- induración en el lugar de la inyección (> 50 mm)

Niños de 2 a 10 años de edad:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- somnolencia
- dolor de cabeza
- irritabilidad
- sensación de malestar general
- dolor en el lugar de la inyección
- enrojecimiento en el lugar de la inyección (≤ 50 mm)
- induración en el lugar de la inyección (≤ 50 mm)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- cambios en los hábitos alimentarios
- náuseas
- vómitos
- diarrea
- erupción cutánea
- dolor muscular

- dolor articular
- escalofríos
- fiebre (≥ 38 °C)
- enrojecimiento en el lugar de la inyección (>50 mm)
- induración en el lugar de la inyección (>50 mm)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- picazón en el lugar de la inyección

Adolescentes (a partir de 11 años de edad) y adultos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza
- náuseas
- dolor en el lugar de la inyección
- enrojecimiento en el lugar de la inyección (≤ 50 mm)
- induración en el lugar de la inyección (≤ 50 mm)
- dolor muscular
- sensación de malestar general

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- erupción cutánea
- enrojecimiento en el lugar de la inyección (>50 mm)
- induración en el lugar de la inyección (>50 mm)
- dolor articular
- fiebre (≥ 38 °C)
- escalofríos

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- mareos
- picazón en el lugar de la inyección.

Datos post-comercialización

Los efectos adversos que han sido reportados durante la comercialización incluyen:

- reacciones alérgicas que puede incluir hinchazón severa de los labios, boca, garganta (las cuales pueden causar dificultad al tragar), dificultad al respirar con sibilancia o tos, erupción cutánea e hinchazón de las manos, pies y tobillos, pérdida de la conciencia, presión arterial muy baja
- desmayo; ataques (convulsiones) incluyendo convulsiones asociadas con fiebre; insensibilidad y debilidad de la cara; desorden del balance
- caída del párpado superior
- audición disminuída; dolor de oído; sensación de girar
- dolor de garganta
- ampollas de la piel llamada condición bullosa
- dolor de huesos
- inflamación e hinchazón en el lugar de la inyección, incluyendo hinchazón extensa de la extremidad inyectada, cansancio
- anomalías en los análisis de sangre para la función del hígado
- caída, herida en la cabeza

Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si usted experimenta algún efecto adverso no listado en este prospecto, por favor consulte a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752. Al informar los eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar MENVEO

- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Almacenar en la heladera (2 °C – 8 °C).
- No congelar.
- Almacenar en el envase original con el fin de proteger de la luz.

No utilice MENVEO después de la fecha de caducidad que aparece en el exterior del envase después de CAD/VTO. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Tras la reconstitución, el producto debe ser usado de forma inmediata. No obstante, se demostró la estabilidad química y física tras la reconstitución durante 8 horas por debajo de los 25° C.

No descartar los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Consulte a su farmacéutico cómo descartar los medicamentos que no utilice más. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Qué contiene MENVEO

Luego de la reconstitución, cada dosis (0,5 ml) contiene 10 microgramos de oligosacárido meningocócico grupo A y 5 microgramos de oligosacárido meningocócico grupo C, W-135 e Y; los 4 grupos conjugados con proteína (CRM₁₉₇) de *Corynebacterium diphtheriae*.

Los otros ingredientes son:

Polvo

Fosfato de potasio dihidrogenado y sacarosa.

Solución

Cloruro de sodio, fosfato de sodio monohidratado dihidrogenado, fosfato disódico dihidratado hidrogenado y agua para inyectable.

Qué aspecto tiene MENVEO y que contiene el envase

MENVEO se presenta como un polvo y una solución para mezclarse antes de la inyección.

El polvo es blanco a blanquecino.

La solución es incolora y transparente.

MENVEO se presenta como:

- 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.

Puede que no todas las presentaciones se comercialicen.

Instrucciones de uso

La siguiente información está dirigida sólo a los médicos o los profesionales de la salud.

MENVEO debe ser preparado para la administración reconstituyendo el polvo (en el vial) con la solución (en el vial). Los contenidos de los dos componentes en los dos envases diferentes (polvo MenA y solución MenCWY) deben ser mezclados antes de la vacunación, lo que proporciona una dosis de 0,5 ml.

Usando una jeringa y una aguja adecuada (21G, 40 mm de longitud o 21G, 1 ½ pulgada de longitud), extraiga el contenido completo del vial de solución e inyecte en el vial de polvo para reconstituir el componente conjugado MenA.

Invierta y agite el vial vigorosamente y luego extraiga 0,5 ml del producto reconstituido. Sírvase notar que es normal que una pequeña cantidad del líquido permanezca en el vial luego de la extracción de la dosis.

Luego de la reconstitución, la vacuna es una solución transparente, de incolora a amarillo claro, libre de partículas extrañas visibles. En el caso que se observe algún material particulado extraño y/o variación del aspecto físico, no administre la vacuna.

Antes de la inyección, cambie la aguja por una adecuada para la administración. Asegúrese de que no existan burbujas de aire presentes en la jeringa antes de inyectar la vacuna.

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

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho debe ser dispuesto de acuerdo con los requerimientos locales.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 55.659

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico

Solvente fabricado por: GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l., Bellaria – Rosia, Sovicille, Italia.

Liofilizado fabricado por: GSK Vaccines GmbH. Marburg, Alemania.

Acondicionado por:

- GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l., Bellaria- Rosia, Sovicille, Italia
- GlaxoSmithKline Argentina S.A. Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Importado por:

- **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

GDS 009

Fecha de última actualización: .../.../..... Disp. N°

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

©20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFO PACIENTE MENVEO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 08:58:32 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 08:58:32 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Liofilizado y solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Italiana

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

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: 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.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado y solución inyectable

El polvo liofilizado es un taco blanco a blanquecino.

La solución es una solución transparente sin color.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Vacuna contra meningococo (Código ATC J07AH08).

INDICACIONES

MENVEO está indicado en la inmunización activa de niños (desde los 2 meses de edad), adolescentes y adultos, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por los grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*.

El uso de esta vacuna debe realizarse conforme con las recomendaciones oficiales.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Eficacia clínica

La eficacia de MENVEO fue determinada midiendo la producción de anticuerpos anticapsulares específicos por serogrupo con actividad bactericida. La actividad bactericida sérica (SBA) fue medida usando suero humano como fuente de complemento exógeno (hSBA). El hSBA fue el correlato original de protección contra la enfermedad meningocócica.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad fue evaluada en estudios clínicos aleatorizados, multicéntricos, controlados de manera activa que incluyeron personas desde los 2 meses a los 65 años de edad.

Respuesta inmune luego de una serie de 4 dosis en lactantes (2 meses a 16 meses de edad)

El criterio de valoración pre-especificado para la inmunogenicidad de MENVEO en lactantes que recibieron una serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad fue la proporción de sujetos que lograron un hSBA $\geq 1:8$, con un límite inferior de IC 95% bilateral para una estimación puntual de $\geq 80\%$ de los vacunados para el serogrupo A, y $\geq 85\%$ de los vacunados para los serogrupos C, W-135 e Y un mes después de la dosis

final. La inmunogenicidad de MENVEO en lactantes fue evaluada en dos estudios pivotaes aleatorizados, controlados, multicéntricos en lactantes que recibieron una serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad y sujetos que recibieron una serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 16 meses de edad.

En dos estudios pivotaes, los criterios pre-definidos para inmunogenicidad se cumplieron para los cuatro serogrupos A, C, W-135 e Y un mes después del término de una serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad (Tabla 1).

Tabla 1: Respuestas de los anticuerpos bactericidas luego de la administración de MENVEO con vacunas pediátricas de rutina a los 2, 4, 6 y 12 o 16 meses de edad.

Serogrupo	2, 4, 6, 12 meses de edad				2, 4, 6, 16 meses de edad		
	Estudio V59P14 – Sujetos de EEUU		Estudio V59_33		Estudio V59P14 – Sujetos de América Latina		
	Post 3ª dosis	Post 4ª dosis	Post 3ª dosis	Post 4ª dosis	Post 3ª dosis	Post 4ª dosis	
A	N = 212	N = 84	N=202	N=168	N=268	N=120	
	%≥1:8 95% IC	67 (61; 74)	94 (87*; 98)	76 (69; 81)	89 (83*; 93)	89 (85; 93)	95 (89; 98)
	GMT 95% IC	13 (11; 16)	77 (55; 109)	21 (17; 26)	54 (44; 67)	43 (36; 52)	146 (113; 188)
C	N = 204	N = 86	N=199	N=156	N=272	N=122	
	%≥1:8 95% IC	97 (93; 99)	98 (92*; 100)	94 (90; 97)	95 (90*; 98)	97 (94; 99)	98 (94; 100)
	GMT 95% IC	108 (92; 127)	227 (155; 332)	74 (62; 87)	135 (107; 171)	150 (127; 177)	283 (225; 355)
W-135	N = 197	N = 85	N=194	N=153	N=264	N=112	
	%≥1:8 95% IC	96 (93; 99)	100 (96*; 100)	98 (95; 99)	97 (93*; 99)	98 (96; 100)	100 (97; 100)
	GMT 95% IC	100 (86; 116)	416 (288; 602)	79 (67; 92)	215 (167; 227)	182 (159; 208)	727 (586; 903)
Y	N = 182	N = 84	N=188	N=153	N=263	N=109	
	%≥1:8 95% IC	96 (92; 98)	100 (96*; 100)	94 (89; 97)	96 (92*; 99)	98 (96; 99)	99 (95; 100)
	GMT 95% IC	73 (62; 86)	395 (269; 580)	51 (43; 61)	185 (148; 233)	125 (107; 146)	590 (463; 751)

* Se cumplió con los criterios pre-especificados para adecuación de respuesta inmune (Estudio V59P14, grupo EEUU: límite inferior (LL) de 95% IC ≥80% para serogrupo A y ≥85% para serogrupos C, W-135, e Y; Estudio V59_33: LL del 95% IC >80% para serogrupo A y >85% para serogrupos C, W e Y).

Ensayo de Suero Bactericida con fuente de complemento exógeno humano (hSBA).

%≥1:8 = proporción de sujetos con hSBA ≥1:8 contra un serogrupo dado; IC = intervalo de confianza; GMT = media geométrica de los títulos de anticuerpos; N = número de lactantes elegibles para ser incluidos en la población de inmunogenicidad por protocolo para los cuales se tienen disponibles resultados serológicos para las evaluaciones post dosis 3 y 4.

En un estudio separado realizado en Canadá en 90 lactantes que recibieron MENVEO en forma concomitante con toxoide diftérico, pertussis acelular, toxoide tetánico, polio inactivado tipos 1, 2 y 3, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y vacuna antineumocócica conjugada 7-valente, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥1:8 fueron 49% para el serogrupo A, 89% para el serogrupo C, 92% para el serogrupo W-135 y 86% para el serogrupo Y un mes después de la segunda dosis de la serie de vacunación en el lactante (dosis administradas a los 2 y a los 4 meses de edad).

Respuestas inmunológicas tras una serie de 3 dosis en el lactante (2 meses a 12 meses de edad)

En el estudio V59_36, niños de 2 meses de edad al momento del enrolamiento recibieron ya sea 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad o 3 dosis a los 2, 4 y 12 meses de edad. Un mes después de la segunda vacunación (5 meses de edad), se observaron aumentos sustanciales en las respuestas inmune para la totalidad de los 4 serogrupos. Se demostró que la serie de 3 dosis no fue inferior a las series de 4 dosis para los serogrupos C, W-135 e Y un mes después de la vacunación a los 12 meses. Los GMTs de hSBA a los 13 meses también fueron similares entre los grupos de 3 dosis y de 4 dosis para los serogrupos C, W-135 e Y (Tabla 2). No se evaluó la no inferioridad para el serogrupo A.

Tabla 2: Respuesta de anticuerpos bactericidas después de una serie de 3 dosis (2, 4 y 12 meses) y de 4 dosis del lactante de MENVEO con vacunas pediátricas de rutina.

Serogrupo	Porcentaje de sujetos con hSBA \geq 1:8				hSBA GMTs			
	MENVEO 3 dosis		MENVEO 4 dosis		MENVEO 3 dosis		MENVEO 4 dosis	
	5 meses	13 meses	7 meses	13 meses	5 meses	13 meses	7 meses	13 meses
A	N=157	N=146	N=157	N=141	N=157	N=146	N=157	N=141
	43 (35; 51)	88 (82; 93)	84 (77; 89)	96 (91; 98)	7,09 (5,62; 8,94)	59 (45; 77)	28 (23; 35)	94 (76; 117)
C	N=170	N=160	N=176	N=152	N=170	N=160	N=176	N=152
	86 (80; 91)	95* (90; 98)	95 (91; 98)	99 (95; 100)	50 (39; 64)	124 (99; 156)	86 (70; 104)	160 (130; 198)
W-135	N=162	N=153	N=162	N=138	N=162	N=153	N=162	N=138
	86 (80; 91)	99* (96; 100)	99 (96; 100)	99 (96; 100)	55 (42; 71)	248 (202; 303)	90 (77; 104)	244 (195; 305)
Y	N=152	N=154	N=163	N=146	N=152	N=154	N=163	N=146
	67 (59; 75)	100* (98; 100)	94 (90; 97)	99 (96; 100)	20 (15; 26)	212 (175; 258)	52 (43; 64)	254 (203; 318)

* Se cumplió el criterio de no inferioridad (el límite inferior de IC 95% bilateral $>$ -10 % para diferencias entre grupos de vacunas [serie de 3 dosis menos serie de 4 dosis]).

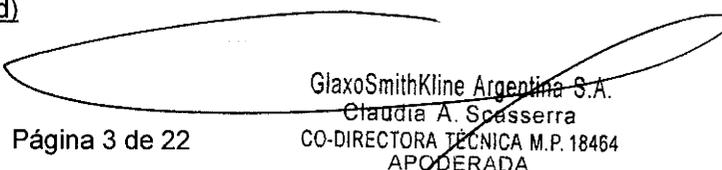
En el estudio V59P14, niños de 2 meses de edad al momento del enrolamiento recibieron ya sea 3 dosis a los 2, 6 y 12 meses de edad o 4 dosis a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad y se evaluaron para la respuesta inmune a los 7 meses de edad. Entre los 284 lactantes que recibieron dosis a los 2 y 6 meses, 74%, 94%, 99%, 97% tuvieron hSBA \geq 1:8 contra los serogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente, comparados con 89%, 97%, 98%, y 98% de 277 lactantes que recibieron dosis a los 2, 4 y 6 meses. Se cumplieron los criterios pre-especificados de no inferioridad para los serogrupos C, W-135 e Y.

Respuesta inmune luego de una serie de 2 dosis en niños de 6 meses a 23 meses de edad.

Se evaluó la inmunogenicidad de MENVEO en niños que no recibieron la serie de 4 dosis sino una serie de 2 dosis. Entre la población por protocolo de 386 sujetos, después de la administración de MENVEO a los 7-9 meses y 12 meses, las proporciones de sujetos con hSBA \geq 1:8 para los serogrupos A, C, W-135, e Y fueron respectivamente: 88% (84-91), 100% (98-100), 98% (96-100), 96% (93-99).

Una serie de 2 dosis también fue examinada en un estudio con niños latinoamericanos que recibieron MENVEO a los 12 y 16 meses de edad. Entre la población por protocolo de 106 sujetos, las proporciones de sujetos con hSBA \geq 1:8 para los serogrupos A, C, W-135 e Y fueron 97% (92-99), 100% (96-100), 100% (96-100), y 100% (96-100), respectivamente.

Inmunogenicidad en niños (2-10 años de edad)


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

En el estudio pivotal V59P20, la inmunogenicidad de MENVEO se comparó con la vacuna meningocócica tetravalente conjugada con toxoide de difteria (ACWY-D); 1.170 niños fueron vacunados con MENVEO y 1.161 recibieron la vacuna comparadora en las poblaciones por protocolo. En dos estudios de apoyo V59P8 y V59P10, la inmunogenicidad de MENVEO fue comparada con la vacuna meningocócica tetravalente polisacárida (ACWY-PS).

En el estudio pivotal, aleatorizado, ciego al observador V59P20, en el cual los participantes fueron estratificados por edad (2 a 5 años y 6 a 10 años), la inmunogenicidad de una sola dosis de MENVEO un mes después de la vacunación fue comparada con la de una sola dosis de ACWY-D. En ambos grupos etarios, se demostró la no inferioridad de MENVEO con respecto a ACWY-D para la proporción de sujetos con serorrespuesta y porcentaje de sujetos con hSBA $\geq 1:8$ para los serogrupos C, W-135 e Y, pero no para el serogrupo A. Para ambos grupos etarios (2 a 5 años y 6 a 10 años de edad), la respuesta inmune, medida por los GMTs de hSBA, fue no inferior para todos los serogrupos (Tabla 3). Además, el porcentaje de sujetos con serorrespuesta, el porcentaje de sujetos con hSBA $\geq 1:8$, y los niveles de GMT fueron estadísticamente superiores entre los que recibieron MENVEO para los serogrupos W-135 e Y. Los niveles de GMT también fueron estadísticamente superiores para los que recibieron MENVEO para el serogrupo C.

Tabla 3: Comparación de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a MENVEO y ACWY-D un mes después de la vacunación de sujetos de 2 a 10 años de edad.

Crit. Valor. por Serogrupo	2-5 años			6-10 años			2-10 años		
	MENVEO (95% IC)	ACWY-D (95% IC)	Diferencia porcentual (MENVEO - ACWY-D) o coef. GMT (MENVEO/ACWY-D) (95% IC)	MENVEO (95% IC)	ACWY-D (95% IC)	Diferencia porcentual (MENVEO - ACWY-D) o coef. GMT (MENVEO/ACWY-D) (95% IC)	MENVEO (95% IC)	ACWY-D (95% IC)	Diferencia porcentual (MENVEO - ACWY-D) o coef. GMT (MENVEO/ACWY-D) (95% IC)
A	N=606	N=611		N=551	N=541		N=1.157	N=1.152	
% Serorrespuesta †	72 (68; 75)	77 (73; 80)	-5 (-10,0; -0,3)	77 (73; 80)	83 (79; 86)	-6 (-11; -1)	74 (71; 76)	80 (77; 82)	-6* (-9; -2)
% $\geq 1:8$	72 (68; 75)	78 (74; 81)	-6 (-11; -1)	77 (74; 81)	83 (80; 86)	-6 (-11; -1)	75 (72; 77)	80 (78; 83)	-6* (-9; -3)
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)	30 (27; 34)	29 (26; 33)	1,03* (0,89; 1,18)
C	N=607	N=615		N=554	N=539		N=1.161	N=1.154	
% Serorrespuesta †	60 (56; 64)	56 (52; 60)	4* (-2; 9)	63 (59; 67)	57 (53; 62)	6* (0; 11)	61 (58; 64)	57 (54; 60)	5* § (1; 9)
% $\geq 1:8$	68 (64; 72)	64 (60; 68)	4* (-1; 10)	77 (73; 80)	74 (70; 77)	3* (-2; 8)	72 (70; 75)	68 (66; 71)	4* (0; 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)	23 (21; 27)	17 (15; 20)	1,34* § (1,15; 1,56)
W-135	N=594	N=605		N=542	N=533		N=1.136	N=1.138	
% Serorrespuesta †	72 (68; 75)	58 (54; 62)	14* § (9; 19)	57 (53; 61)	44 (40; 49)	13* § (7; 18)	65 (62; 67)	51 (48; 54)	13* § (9; 17)
% $\geq 1:8$	90 (87; 92)	75 (71; 78)	15* § (11; 19)	91 (88; 93)	84 (81; 87)	7* § (3; 11)	90 (88; 92)	79 (77; 81)	11* § (8; 14)
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)	49 (44; 54)	26 (23; 29)	1,87* § (1,65; 2,12)
Y	N=593	N=600		N=545	N=539		N=1.138	N=1.139	

% Serorrespuesta ‡	66 (62; 70)	45 (41; 49)	21* § (16; 27)	58 (54; 62)	39 (35; 44)	19* § (13; 24)	62 (60; 65)	42 (40; 45)	20* § (16; 24)
%≥1:8	76 (72; 79)	57 (53; 61)	19* § (14; 24)	79 (76; 83)	63 (59; 67)	16* § (11; 21)	77 (75; 80)	60 (57; 63)	18* § (14; 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)	29 (25; 32)	12 (11; 14)	2,37* § (2,06; 2,73)

‡ La serorrespuesta fue definida como: a) hSBA post vacunación ≥1:8 para sujetos con hSBA pre-vacunación <1:4; o, b) al menos 4 veces superior que los títulos basales para sujetos con hSBA pre-vacunación ≥1:4.

* Se cumplió el criterio de no inferioridad (el límite inferior del IC 95% bilateral >-10% para las diferencias entre grupos de vacunación [MENVEO menos ACWY-D] y >0,5 para el coeficiente de GMTs [MENVEO/ACWY-D]).

§ La respuesta inmune fue estadísticamente superior (el límite inferior del IC 95% bilateral >0% para diferencias entre grupos de vacunación o >1,0 para el coeficiente de GMTs); sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de las respuestas inmune más altas post vacunación.

En el mismo estudio, un grupo separado de niños de 2 a 5 años de edad (N=297) en la población por protocolo fueron inmunizados con dos dosis de MENVEO con dos meses de separación. Las tasas de serorrespuesta observadas (con IC 95%) luego de un mes después de la segunda dosis fueron: 91% (87-94), 98% (95-99), 89% (85-92), y 95% (91-97) para los serogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. La proporción de sujetos con hSBA ≥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. El GMTs de hSBA (95% IC) para este grupo fue de 64 (51-81), 144 (118-177), 132 (111-157), y 102 (82-126) para los serogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente.

En otro estudio aleatorizado, ciego para el observador (V59P8), niños de los EEUU fueron inmunizados con una sola dosis, ya sea de MENVEO (N=284) o ACWY-PS (N=285). En los niños de 2 a 10 años de edad, así como en cada estrato de edades (2-5 y 6-10 años), la respuesta inmune medida como el porcentaje de sujetos con serorrespuesta, hSBA ≥1:8 y GMTs no sólo fue no inferior a la vacuna comparadora ACWY-PS, sino que fueron estadísticamente superiores que el comparador para todos los serogrupos y todas las mediciones inmunes realizadas un mes después de la vacunación (Tabla 4).

Tabla 4: Comparación de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a MENVEO y ACWY-PS un mes y 12 meses después de la vacunación de sujetos de 2 a 10 años de edad.

Crit. Valor. por Serogrupo	MENVEO (IC 95%)	ACWY-PS (IC 95%)	Diferencia porcentual (MENVEO - ACWY-PS) o coef. GMT (MENVEO/ACWY-PS)(IC 95%)	1 mes después de la vacunación		12 meses después de la vacunación		
				MENVEO (IC 95%)	ACWY-PS (IC 95%)	MENVEO (IC 95%)	ACWY-PS (IC 95%)	Diferencia porcentual (MENVEO - ACWY-PS) o coef. GMT (MENVEO/ACWY-PS)(IC 95%)
	A			N=280	N=281	N=253	N=238	
Serorrespuesta ‡	79 (74; 84)	37 (31; 43)	43*§ (35; 50)	n/a	n/a	n/a	n/a	
%≥1:8	79 (74; 84)	37 (31; 43)	42*§ (35; 49)	23 (18; 29)	13 (9; 18)	10*§ (3; 17)		
GMT	36 (30, 44)	6,31 (5,21; 7,64)	5,74*§ (4,38; 7,53)	3,88 (3,39; 4,44)	3 (2,61; 3,44)	1,29*§ (1,07; 1,57)		
	C			N=281	N=283	N=252	N=240	

Serorrespuesta ‡	64 (59; 70)	43 (38; 49)	21*§ (13; 29)	n/a	n/a	
%≥1:8	73 (68; 78)	54 (48; 60)	19*§ (11; 27)	53 (47; 59)	44 (38; 51)	9* (0; 18)
GMT	26 (21; 34)	15 (12; 20)	1,71*§ (1,22, 2,40)	11 (8,64, 13)	9,02 (7,23, 11)	1,19* (0,87; 1,62)
W-135	N=279	N=282		N=249	N=237	
Serorrespuesta ‡	67 (61; 72)	31 (26; 37)	35*§ (28; 43)	n/a	n/a	
%≥1:8	92 (88; 95)	66 (60; 71)	26*§ (20; 33)	90 (86; 94)	45 (38; 51)	46*§ (38; 53)
GMT	60 (50; 71)	14 (12; 17)	4,26*§ (3,35; 5,43)	42 (35; 50)	7,57 (6,33; 9,07)	5,56*§ (4,32; 7,15)
Y	N=280	N=282		N=250	N=239	
Serorrespuesta ‡	75 (70; 80)	38 (32; 44)	37*§ (30; 45)	n/a	n/a	
%≥1:8	88 (83; 91)	53 (47; 59)	34*§ (27; 41)	77 (71; 82)	32 (26; 38)	45*§ (37; 53)
GMT	54 (44; 66)	11 (9,29; 14)	4,70*§ (3,49; 6,31)	27 (22; 33)	5,29 (4,34; 6,45)	5,12*§ (3,88; 6,76)

‡ La serorrespuesta fue definida como: a) hSBA post vacunación ≥1:8 para sujetos con hSBA pre-vacunación <1:4; o, b) al menos 4 veces superior que los títulos basales para sujetos con hSBA pre-vacunación ≥1:4.

* Se cumplió el criterio de no inferioridad (el límite inferior del IC 95% bilateral >-10% para las diferencias entre grupos de vacunación [MENVEO menos ACWY-PS] y >0,5 para el coeficiente de GMTs [MENVEO/ACWY-PS]).

§ La respuesta inmune fue estadísticamente superior (el límite inferior del IC 95% bilateral >0% para diferencias entre grupos de vacunación o >1,0 para el coeficiente de GMTs); sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de las respuestas inmune más altas post vacunación.

n/a = no aplicable

En un estudio aleatorizado, ciego para el observador (V59P10) realizado en Argentina, los niños fueron inmunizados con una sola dosis de MENVEO (N=949) o ACWY-PS (N=551). Se evaluó la inmunogenicidad en un subconjunto de 150 sujetos en cada grupo de vacunas. La respuesta inmune observada en los niños de 2 a 10 años de edad fue muy similar a la observada en el estudio V59P8 mostrado anteriormente: respuesta inmune a MENVEO 1 mes después de la vacunación medida por porcentaje de sujetos con serorrespuesta, hSBA ≥1:8 y GMTs, fue no inferior a la de ACWY-PS.

Persistencia de la respuesta inmune y la respuesta de refuerzo en niños (2-10 años de edad)

La persistencia de la respuesta inmune 1 año después de la vacunación primaria con MENVEO se evaluó en el estudio V59P8. Un año después de la vacunación, MENVEO continuó siendo estadísticamente superior a ACWY-PS para los serogrupos A, W-135 e Y, medido como porcentaje de sujetos con hSBA ≥1:8 y GMTs. MENVEO fue no inferior para estos criterios de valoración para el serogrupo C (**Tabla 4**).

La persistencia de anticuerpos a los 5 años después de la vacunación primaria se evaluó en el estudio de extensión V59P20E1. Se observó una persistencia sustancial de anticuerpos contra los serogrupos C, W e Y, siendo el porcentaje de sujetos con hSBA ≥1:8 del 32% y 56% contra el serogrupo C en sujetos de 2-5 y 6-10 años de edad, respectivamente, 74% y 80% contra el serogrupo W, y 48% y 53% contra el serogrupo Y. Los GMTs fueron respectivamente 6,5 y 12 para el serogrupo C, 19 y 26 para el serogrupo W y 8,13 y 10 para el serogrupo Y. Para el serogrupo A, 14% y 22% de los sujetos de 2-5 y 6-10 años de edad, respectivamente, tuvieron hSBA ≥1:8 (GMTs 2,95 y 3,73). Los niveles para todos los serogrupos fueron superiores a los observados en niños sin vacunación meningocócica previa de edades similares. Los niños también recibieron una dosis de refuerzo de MENVEO, 5 años después de una dosis única de vacunación

primaria. Todos los sujetos en ambos grupos de edad tuvieron hSBA $\geq 1:8$ para todos los serogrupos, con títulos de anticuerpos varias veces mayores a los observados después de la vacunación primaria (Tabla 5).

Tabla 5: Persistencia de las respuestas inmune 5 años después de la vacunación primaria con MENVEO, y las respuestas inmune 1 mes después de una dosis de refuerzo entre sujetos de 2-5 años y 6-10 años de edad al momento de la vacunación primaria.

Serogrupo	2-5 años				6-10 años			
	Persistencia de 5 años		1 mes después del refuerzo		Persistencia de 5 años		1 mes después del refuerzo	
	%hSBA $\geq 1:8$ (IC 95%)	hSBA GMTs (IC 95%)	% hSBA $\geq 1:8$ (IC 95%)	hSBA GMTs (IC 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC 95%)	hSBA GMTs (IC 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC 95%)	hSBA GMTs (IC 95%)
A	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	14 (7; 22)	2,95 (2,42; 3,61)	100 (96; 100)	361 (299; 436)	22 (13; 34)	3,73 (2,74; 5,06)	100 (94; 100)	350 (265; 463)
C	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=60	N=60
	32 (23; 43)	6,5 (4,75; 8,9)	100 (96; 100)	498 (406; 610)	56 (43; 69)	12 (7,72; 19)	100 (94; 100)	712 (490; 1.036)
W-135	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	74 (64; 82)	19 (14; 25)	100 (96; 100)	1.534 (1.255; 1.873)	80 (68; 89)	26 (18; 38)	100 (94; 100)	1.556 (1.083; 2.237)
Y	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=59	N=59
	48 (38; 58)	8,13 (6,11; 11)	100 (96; 100)	1.693 (1.360; 2.107)	53 (40; 66)	10 (6,51; 16)	100 (94; 100)	1.442 (1.050; 1.979)

Inmunogenicidad en adolescentes

En el estudio pivotal (V59P13), adolescentes o adultos recibieron ya sea una dosis de MENVEO (N=2.649) o de vacuna comparadora (ACWY-D) (N=875). Los sueros fueron obtenidos tanto antes de la vacunación como 1 mes después de la vacunación.

En otro estudio (V59P6) realizado en 524 adolescentes, la inmunogenicidad de MENVEO fue comparada con la de ACWY-PS.

En el estudio pivotal en una población de 11 a 18 años de edad, V59P13, se comparó la inmunogenicidad de una sola dosis de MENVEO un mes después de la vacunación comparada con la de ACWY-D. Los resultados de inmunogenicidad un mes después de MENVEO se resumen en la **Tabla 6** a continuación.

La no inferioridad de MENVEO con respecto a ACWY-D fue demostrada para los cuatro serogrupos usando el criterio de valoración primario (serorrespuesta hSBA). Los porcentajes de sujetos con serorrespuesta hSBA, el porcentaje de sujetos con hSBA $\geq 1:8$ y la tasa de GMTs fue estadísticamente superior para los serogrupos A, W-135 e Y en el grupo de MENVEO, comparado con el grupo de ACWY-D (**Tabla 6**).

Tabla 6: Respuesta de anticuerpos bactericidas del suero un mes después de la vacunación con MENVEO entre sujetos de 11 a 18 años de edad.

Serogrupo	MENVEO (IC 95%)	ACWY-D (IC 95%)	MENVEO/ACWY-D (IC 95%)	MENVEO menos ACWY-D (IC 95%)
A	N=1.075	N=359		
% Serorrespuesta†	75 (72; 77)	66 (61; 71)		8 (3; 14)*§
% $\geq 1:8$	75 (73; 78)	67 (62; 72)	-	8 (3; 14)*§
GMT	29	18	1,63	-

	(24; 35)	(14; 23)	(1,31; 2,02)*§	
C	N=1.396	N=460		
% Serorrespuesta‡	76 (73; 78)	73 (69; 77)		2 (-2; 7)*
%≥1:8	85 (83; 87)	85 (81; 88)	-	0 (-4; 4)*
GMT	50 (39; 65)	41 (30; 55)	1,22 (0,97; 1,55)*	-
W-135	N=1.024	N=288		
% Serorrespuesta‡	75 (72; 77)	63 (57; 68)		12 (6; 18)*§
%≥1:8	96 (95; 97)	88 (84; 92)	-	8 (4; 12)*§
GMT	87 (74; 102)	44 (35; 54)	2,00 (1,66; 2,42)*§	-
Y	N=1.036	N=294		
% Serorrespuesta‡	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)*§	-

‡ La serorrespuesta fue definida como: a) hSBA post vacunación ≥1:8 para sujetos con hSBA pre-vacunación <1:4; o, b) al menos 4 veces superior que los títulos basales para sujetos con hSBA pre-vacunación ≥1:4.

* Se logró el criterio de no inferioridad para el criterio de valoración primario (el límite inferior del IC 95% bilateral >-10% para las diferencias entre grupos de vacunación [MENVEO menos ACWY-D] y >0,5 para el coeficiente de GMTs [MENVEO/ACWY-D]).

§ La respuesta inmune fue estadísticamente superior (el límite inferior del IC 95% bilateral >0% para diferencias entre grupos de vacunación o >1,0 para el coeficiente de GMTs); sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de las respuestas inmune más altas post vacunación.

En el subconjunto de sujetos entre 11 y 18 años de edad que eran seronegativos en sus valores basales (hSBA <1:4), la proporción de sujetos que lograron un hSBA ≥1:8 después de una dosis de MENVEO fue la siguiente: serogrupo A 75% (780/1.039); serogrupo C 80% (735/923); serogrupo W-135 94% (570/609); serogrupo Y 81% (510/630).

En el estudio de no inferioridad, V59P6, se evaluó la inmunogenicidad entre adolescentes de 11 a 17 años de edad que fueron aleatorizados para recibir MENVEO o ACWY-PS. En los cuatro serogrupos (A, C, W-135 e Y) MENVEO demostró ser no inferior a la vacuna ACWY-PS en base a la serorrespuesta, las proporciones que lograron un hSBA ≥1:8, y GMTs, y fue estadísticamente superior en base a la serorrespuesta y GMTs. Adicionalmente, MENVEO fue estadísticamente superior a ACWY-PS para los serogrupos A, C e Y en el porcentaje de sujetos con hSBA post vacunación ≥1:8 (Tabla 7).

Tabla 7: Inmunogenicidad de una dosis de MENVEO o ACWY-PS en adolescentes, medido un mes después de la vacunación.

Crit. Valor. por Serogrupo	MENVEO (IC 95%)	ACWY-PS (IC 95%)	MENVEO menos ACWY-PS+ (IC 95%)	MENVEO/ACWY-PS‡ (IC 95%)
A	N=148	N=179		
% Serorrespuesta‡	80 (73; 86)	41 (34; 49)	39*§ (29; 48)	

%≥1:8	81 (74; 87)	41 (34; 49)	40*§ (30; 49)	
GMT	34 (26; 44)	6,97 (5,51; 8,82)	-	4,87*§ (3,41; 6,95)
C	N=148	N=177		
% Serorrespuesta†	76 (68; 82)	54 (47; 62)	21*§ (11; 31)	
%≥1:8	83 (76; 89)	63 (56; 70)	20 (10; 29)*§	
GMT	58 (39; 85)	30 (22; 43)	-	1,9*§ (1,13; 3,19)
W-135	N=146	N=173		
% Serorrespuesta†	84 (77; 90)	71 (63; 77)	14*§ (5; 23)	
%≥1:8	90 (84; 95)	86 (80; 91)	4* (-3; 11)	
GMT	49 (39; 62)	30 (24; 37)	-	1,65*§ (1,22; 2,24)
Y	N=147	N=177		
% Serorrespuesta†	86 (79; 91)	66 (59; 73)	20*§ (11; 28)	
%≥1:8	95 (90; 98)	81 (74; 86)	14*§ (7; 21)	
GMT	100 (75; 133)	34 (27; 44)	-	2,91*§ (1,99; 4,27)

‡ La serorrespuesta fue definida como: a) hSBA post vacunación ≥1:8 para sujetos con hSBA pre-vacunación <1:4; o, b) al menos 4 veces superior que los títulos basales para sujetos con hSBA pre-vacunación ≥1:4.

+ Diferencia en proporciones para MENVEO menos ACWY-PS.

† Coeficiente de GMTs para MENVEO con respecto a ACWY-PS.

* Se cumplió el criterio de no inferioridad (el límite inferior del IC 95% bilateral >-10% para las diferencias entre grupos de vacunación [MENVEO menos ACWY-PS] y >0,5 para el coeficiente de GMTs [MENVEO/ACWY-PS]).

§ La respuesta inmune fue estadísticamente superior (el límite inferior del IC 95% bilateral >0% para diferencias entre grupos de vacunación o >1,0 para el coeficiente de GMTs); sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de las respuestas inmune más altas post vacunación.

Persistencia de la respuesta inmune y respuesta a la vacunación de refuerzo en adolescentes

En el estudio V59P13E1, se evaluó la persistencia de las respuestas inmune para los serogrupos A, C, W-135 e Y a los 21 meses, 3 años y 5 años después de la vacunación primaria en sujetos de 11 a 18 años de edad en el momento de la vacunación.

Los porcentajes de sujetos con hSBA ≥1:8 se mantuvieron constantes para los serogrupos C, W e Y desde los 21 meses hasta los 5 años después de la vacunación en el grupo MENVEO y disminuyeron ligeramente a lo largo del tiempo para el serogrupo A (Tabla 8). A los 5 años después de la vacunación primaria se observaron porcentajes significativamente mayores de sujetos con hSBA ≥1:8 en el grupo MENVEO que en los sujetos de control en quienes no se utilizó la vacuna para los cuatro serogrupos.

Tabla 8: Persistencia de las respuestas inmune aproximadamente a los 21 meses, 3 años y 5 años después de la vacunación con MENVEO (los sujetos tenían entre 11 y 18 años de edad en el momento de la vacunación).

Serogrupo	Momento	Porcentajes de sujetos con hSBA≥1:8	hSBA GMTs
-----------	---------	-------------------------------------	-----------

		MENVEO (IC 95%)	ACWY-D (IC 95%)	Valor P de MENVEO vs ACWY-D	MENVEO (IC 95%)	ACWY-D (IC 95%)	Valor P de MENVEO vs ACWY-D
A		N=100	N=60		N=100	N=60	
	21 meses	45 (35; 55)	27 (16; 40)	0,021	6,57 (4,77; 9,05)	4,10 (2,82; 5,97)	0,035
	3 años	38 (28; 48)	18 (10; 30)	0,009	5,63 (3,97; 7,99)	3,67 (2,44; 5,53)	0,078
	5 años	35 (26; 45)	37 (25; 50)	0,83	4,43 (3,13; 6,26)	4,89 (3,26; 7,33)	0,68
C		N=100	N=59		N=100	N=59	
	21 meses	61 (51; 71)	63 (49; 75)	0,83	11 (8,12; 15)	7,64 (5,4; 11)	0,085
	3 años	68 (58; 77)	68 (54; 79)	0,98	16 (11; 25)	18 (11; 29)	0,81
	5 años	64 (54; 73)	63 (49; 75)	0,87	14 (8,83; 24)	20 (11; 36)	0,34
W-135		N=99	N=57		N=99	N=57	
	21 meses	86 (77; 92)	60 (46; 72)	<0,001	18 (14; 25)	9,3 (6,57; 13)	<0,001
	3 años	85 (76; 91)	65 (51; 77)	0,004	31 (21; 46)	17 (11; 28)	0,041
	5 años	85 (76; 91)	70 (57; 82)	0,029	32 (21; 47)	19 (12; 31)	0,074
Y		N=100	N=60		N=100	N=60	
	21 meses	71 (61; 80)	53 (40; 66)	0,024	14 (10; 19)	6,77 (4,73; 9,69)	<0,001
	3 años	69 (59; 78)	55 (42; 68)	0,075	14 (9,68; 20)	7,11 (4,65; 11)	0,008
	5 años	67 (57; 76)	55 (42; 68)	0,13	13 (8,8; 20)	8,02 (4,94; 13)	0,078

Se administró una dosis de refuerzo de MENVEO 3 años después de la vacunación primaria con MENVEO o ACWY-D. Ambos grupos mostraron una respuesta robusta a la dosis de refuerzo de MENVEO un mes después de la vacunación (100% de los sujetos tuvieron hSBA $\geq 1:8$ en todos los serogrupos) y esta respuesta persistió en gran medida hasta 2 años después de la dosis de refuerzo para los serogrupos C, W e Y (con 87% a 100% de los sujetos con hSBA $\geq 1:8$ en estos serogrupos). Se observó una pequeña declinación en los porcentajes con hSBA $\geq 1:8$ para el serogrupo A, aunque los porcentajes aún eran elevados (77% a 79%).

Los GMTs declinaron a lo largo del tiempo como se esperaba pero se mantuvieron entre 2 y 8 veces más elevados que los valores previos al refuerzo (**Tabla 8**).

En el estudio V59P6E1, un año después de la vacunación, el porcentaje de receptores de MENVEO con hSBA $\geq 1:8$ se mantuvo significativamente superior comparado con los que recibieron ACWY-PS para los serogrupos C, W-135 e Y, y fue similar entre los dos grupos de estudio para el serogrupo A. Los GMTs de hSBA para los serogrupos W-135 e Y fueron mayores entre los sujetos que recibieron MENVEO. En los 5 años posteriores a la vacunación, el porcentaje de receptores de MENVEO con hSBA $\geq 1:8$ se mantuvo significativamente mayor que en los sujetos que recibieron ACWY-PS para los serogrupos C e Y. Se observaron GMTs de hSBA mayores para los serogrupos W-135 e Y (**Tabla 9**).

Tabla 9: Persistencia de respuestas inmune aproximadamente 12 meses y 5 años después de la vacunación con MENVEO y ACWY-PS (los sujetos tenían entre 11 y 18 años de edad en el momento de la vacunación).

Serogrupo	Momento	Porcentajes de sujetos con hSBA \geq 1:8			hSBA GMTs		
		MENVEO	ACWY-PS	Valor P de MENVEO vs ACWY-PS	MENVEO	ACWY-PS	Valor P de MENVEO vs ACWY-PS
A		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	41% (27; 56)	43% (28; 59)	0,73	5,19 (3,34; 8,09)	6,19 (3,96; 9,66)	0,54
	5 años	30% (18; 45)	44% (30; 59)	0,15	5,38 (3,29; 8,78)	7,75 (4,83; 12)	0,24
C		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	82% (68; 91)	52% (37; 68)	<0,001	29 (15; 57)	17 (8,55; 33)	0,22
	5 años	76% (62; 87)	62% (47; 75)	0,042	21 (12; 37)	20 (12; 35)	0,92
W-135		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	92% (80; 98)	52% (37; 68)	<0,001	41 (26; 64)	10 (6,41; 16)	<0,001
	5 años	72% (58; 84)	56% (41; 70)	0,093	30 (18; 52)	13 (7,65; 22)	0,012
Y		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	78% (63; 88)	50% (35; 65)	0,001	34 (20; 57)	9,28 (5,5; 16)	<0,001
	5 años	76% (62; 87)	50% (36; 64)	0,002	30 (18; 49)	8,25 (5,03; 14)	<0,001

Se administró una dosis de refuerzo de MENVEO 5 años después de la vacunación primaria con MENVEO o ACWY-PS. A los 7 días después de la dosis de refuerzo, el 98%-100% de los sujetos que previamente recibieron MENVEO y el 73%-84% de los sujetos que previamente recibieron ACWY-PS alcanzaron hSBA \geq 1:8 para los serogrupos A, C, W-135 e Y. Un mes después de la vacunación, los porcentajes de sujetos con hSBA \geq 1:8 fueron 98%-100% y 84%-96%, respectivamente.

También se observó un aumento significativo de los GMTs de hSBA para los cuatro serogrupos a los 7 y 28 días después de la dosis de refuerzo (Tabla 10).

Tabla 10: Respuesta a la dosis de refuerzo: respuestas de anticuerpos bactericidas para el refuerzo de MENVEO administrado 3 o 5 años después de la vacunación primaria con MENVEO o ACWY-D o ACWY-PS en sujetos de 11 a 17 años de edad.

Serogrupo	Momento	Porcentajes de sujetos con hSBA \geq 1:8				hSBA GMTs			
		V59P13E1 (3 años después de la vacunación)		V59P6E1 (5 años después de la vacunación)		V59P13E1 (3 años después de la vacunación)		V59P6E1 (5 años después de la vacunación)	
		MENVEO	ACWY-D	MENVEO	ACWY-PS	MENVEO	ACWY-D	MENVEO	ACWY-PS

A		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pre-refuerzo	21% (10; 37)	20% (8; 39)	29% (17; 43)	43% (29; 58)	2,69 (1,68; 4,31)	2,81 (1,68; 4,69)	5,16 (3,46; 7,7)	7,31 (4,94; 11)
	7 días	-	-	100% (93; 100)	73% (59; 85)	-	-	1.059 (585; 1.917)	45 (25; 80)
	28 días	100% (92; 100)	100% (88; 100)	98% (89; 100)	94% (83; 99)	326 (215; 494)	390 (248; 614)	819 (514; 1.305)	147 (94; 232)
	2 años	79% (63; 90)	77% (58; 90)	-	-	22 (12; 41)	20 (10; 39)	-	-
C		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pre-refuerzo	55% (39; 70)	60% (41; 77)	78% (63; 88)	61% (46; 75)	16 (8,66; 31)	15 (7,46; 30)	20 (13; 33)	19 (12; 31)
	7 días	-	-	100% (93; 100)	78% (63; 88)	-	-	1.603 (893; 2.877)	36 (20; 64)
	28 días	100% (92; 100)	100% (88; 100)	100% (93; 100)	84% (70; 93)	597 (352; 1.014)	477 (268; 849)	1.217 (717; 2.066)	51 (30; 86)
	2 años	95% (84; 99)	87% (69; 96)	-	-	124 (62; 250)	61 (29; 132)	-	-
W-135		N=41	N=29	N=49	N=49	N=41	N=29	N=49	N=49
	Pre-refuerzo	88% (74; 96)	83% (64; 94)	73% (59; 85)	55% (40; 69)	37 (21; 65)	21 (11; 38)	29 (17; 49)	12 (7,02; 19)
	7 días	-	-	100% (93; 100)	84% (70; 93)	-	-	1.685 (1.042; 2.725)	34 (21; 54)
	28 días	100% (91; 100)	100% (88; 100)	100% (93; 100)	92% (80; 98)	673 (398; 1.137)	1.111 (631; 1.956)	1.644 (1.090; 2.481)	47 (32; 71)
	2 años	100% (91; 100)	97% (82; 100)	-	-	93 (58; 148)	110 (67; 183)	-	-
Y		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pre-refuerzo	74% (58; 86)	53% (34; 72)	78% (63; 88)	51% (36; 66)	14 (8,15; 26)	8,9 (4,76; 17)	28 (18; 45)	7,8 (4,91; 12)
	7 días	-	-	98% (89; 100)	76% (61; 87)	-	-	2.561 (1.526; 4.298)	21 (13; 35)
	28 días	100% (92; 100)	100% (88; 100)	100% (93; 100)	96% (86; 100)	532 (300; 942)	454 (243; 846)	2.092 (1.340; 3.268)	63 (41; 98)
	2 años	95% (84; 99)	93% (78; 99)	-	-	55 (30; 101)	46 (24; 89)	-	-

Inmunogenicidad en adultos (19-55 años de edad)

En el ensayo de inmunogenicidad pivotal, V59P13, se evaluaron las respuestas inmune a MENVEO entre adultos de edades entre 19 y 55 años. Los resultados se presentan en la **Tabla 11**. Se demostró la no inferioridad de MENVEO con respecto a ACWY-D en los cuatro serogrupos usando el criterio de valoración primario (serorrespuesta hSBA) (**Tabla 11**). Los GMTs de hSBA y el porcentaje de sujetos con serorrespuesta hSBA fueron estadísticamente superiores para los serogrupos C, W-135, e Y entre quienes recibieron MENVEO en comparación con los que recibieron ACWY-D. El porcentaje de sujetos con hSBA $\geq 1:8$ fue estadísticamente superior para los serogrupos C e Y entre quienes recibieron MENVEO en comparación con los grupos correspondientes que recibieron ACWY-D (**Tabla 11**).

Tabla 11: Respuesta de anticuerpos bactericidas en suero un mes después de la vacunación con MENVEO entre sujetos de 19 a 55 años de edad.

Crit. De Valor. por Serogrupo	MENVEO (IC 95%)	ACWY-D (IC 95%)	MENVEO/ACWY-D (IC 95%)	MENVEO menos ACWY-D (IC 95%)
A	N=963	N=321		
% Serorrespuesta‡	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=902	N=300		
% Serorrespuesta‡	68 (64; 71)	60 (54; 65)		8 (2; 14)*§
%≥1:8	80 (77; 83)	74 (69; 79)	-	6 (1; 12)*§
GMT	50 (43; 59)	34 (26; 43)	1,50 (1,14; 1,97)*§	-
W-135	N=484	N=292		
% Serorrespuesta‡	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		
% Serorrespuesta‡	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)*§	-

‡ La serorrespuesta fue definida como: a) hSBA post vacunación ≥1:8 para sujetos con hSBA pre-vacunación <1:4; o, b) al menos 4 veces superior que los títulos basales para sujetos con hSBA pre-vacunación ≥1:4.

* Se cumplió el criterio de no inferioridad (el límite inferior del IC 95% bilateral >-10% para las diferencias entre grupos de vacunación [MENVEO menos ACWY-D] y >0,5 para el coeficiente de GMTs [MENVEO/ACWY-D]).

§ La respuesta inmune fue estadísticamente superior (el límite inferior del IC 95% bilateral >0% para diferencias entre grupos de vacunación o >1,0 para el coeficiente de GMTs); sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de las respuestas inmune más altas post vacunación.

En el subconjunto de sujetos entre 19 y 55 años de edad que eran seronegativos en sus valores basales, la proporción de sujetos que lograron un hSBA ≥1:8 después de una dosis de MENVEO fue la siguiente: serogrupo A 67% (582/875); serogrupo C 71% (401/563); serogrupo W-135 82% (131/160); serogrupo Y 66% (173/263).

En el estudio V59P6E1 se evaluó el comienzo de la respuesta inmune después de la vacunación primaria con MENVEO en sujetos sanos de 18 a 22 años de edad. A los 7 días después de la vacunación, 64% de los sujetos alcanzaron un hSBA ≥1:8 para el serogrupo A y 88% a 90% de los sujetos tenían anticuerpos bactericidas para los serogrupos C, W-135 e Y. Un mes después de la vacunación, 92% a 98% de los sujetos tenían hSBA ≥1:8 para los serogrupos A, C, W-135 e Y. También se observó una respuesta inmune robusta, medida por los GMTs de hSBA para todos los serogrupos a los 7 días (GMTs 34 a 70) y a los 28 días (GMTs 79 a 127) después de la vacunación con una sola dosis.

Inmunogenicidad en adultos mayores (56-65 años de edad)

Se evaluó la inmunogenicidad comparativa de MENVEO vs. ACWY-PS en sujetos de edades entre 56 y 65 años de edad en el estudio V59P17. La proporción de sujetos con hSBA $\geq 1:8$ fue no inferior a la de ACWY-PS para los cuatro serogrupos y estadísticamente superior para los serogrupos A e Y para todos los criterios de valoración (serorrespuesta, hSBA $\geq 1:8$, y GMT). Adicionalmente, se observaron respuestas estadísticamente superiores para los GMTs del serogrupo C entre quienes recibieron MENVEO (Tabla 12).

Tabla 12: Inmunogenicidad de una dosis de MENVEO o ACWY-PS en adultos de 56 a 65 años de edad medida un mes después de la vacunación.

Crit. Valor. por Serogrupo	MENVEO (IC 95%)	ACWY-PS (IC 95%)	MENVEO/ACWY-PS (IC 95%)	MENVEO menos ACWY-PS (IC 95%)
A	N=83	N=41		
% Serorrespuesta [‡]	86% (76; 92)	61% (45; 76)	-	25 (9; 41) ^{*§}
% hSBA $\geq 1:8$	87 (78; 93)	63 (47; 78)	-	23 (8; 40) ^{*§}
GMT	111 (70; 175)	21 (11; 39)	5,4 (2,47; 12) ^{*§}	-
C	N=84	N=41		
% Serorrespuesta [‡]	83% (74; 91)	73% (57; 86)	-	10 (-4; 27) [*]
% hSBA $\geq 1:8$	90 (82; 96)	83 (68; 93)	-	8 (-4; 23) [*]
GMT	196 (125; 306)	86 (45; 163)	2,27 (1,05; 4,95) ^{*§}	-
W-135	N=82	N=39		
% Serorrespuesta [‡]	61% (50; 72)	54% (37; 70)	-	7 (-11; 26)
% hSBA $\geq 1:8$	94 (86; 98)	95 (83; 99)	-	-1 (-9; 11) [*]
GMT	164 (112; 240)	132 (76; 229)	1,24 (0,64; 2,42) [*]	-
Y	N=84	N=41		
% Serorrespuesta [‡]	77% (67; 86)	54% (37; 69)	-	24 (6; 41) ^{*§}
% hSBA $\geq 1:8$	88 (79; 94)	68 (52; 82)	-	20 (5; 36) ^{*§}
GMT	121 (76; 193)	28 (15; 55)	4,25 (1,89; 9,56) ^{*§}	-

‡ La serorrespuesta fue definida como: a) hSBA post vacunación $\geq 1:8$ para sujetos con hSBA pre-vacunación $< 1:4$; o, b) al menos 4 veces superior que los títulos basales para sujetos con hSBA pre-vacunación $\geq 1:4$.

* Se cumplió el criterio de no inferioridad (el límite inferior del IC 95% bilateral >-10% para las diferencias entre grupos de vacunación [MENVEO menos ACWY-PS] y >0,5 para el coeficiente de GMTs [MENVEO/ACWY-PS]).

§ La respuesta inmune fue estadísticamente superior (el límite inferior del IC 95% bilateral >0% para las diferencias entre grupos de vacunación o >1,0 para el coeficiente de GMTs); sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de las respuestas inmune más altas post vacunación.

Propiedades Farmacocinéticas

La evaluación de propiedades farmacocinéticas no es requerida para vacunas.

Información preclínica

Los datos preclínicos no revelaron un peligro especial para los humanos en base a estudios en animales adecuados para la evaluación de seguridad de vacunas.

Toxicología en animales y/o farmacología

MENVEO fue inmunogénico en ratones y conejos. En tres estudios de toxicidad a dosis repetidas en conejos no se mostró evidencia de toxicidad sistémica y la vacuna fue bien tolerada localmente.

Toxicología reproductiva

En un estudio de toxicidad reproductiva y de desarrollo, conejos hembra recibieron tres dosis intramusculares de MENVEO antes de la copulación y dos dosis adicionales durante la gestación. Cada dosis administrada a los conejos fue equivalente a la dosis humana, y en base al peso corporal, aproximadamente 10 veces la dosis humana. No hubo efectos teratogénicos, y no hubo hallazgos de incremento en pérdida, mortalidad o reabsorciones fetales, de reducción en el peso corporal de los fetos u de otras anomalías de desarrollo en la descendencia.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Vacunación primaria (ver **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS-Propiedades Farmacodinámicas**)

Niños de 2 a 23 meses de edad		Niños de 2 a 10 años de edad	Adolescentes (desde los 11 años de edad) y adultos
Lactantes que inician la vacunación de 2 a 6 meses de edad	Lactantes y niños pequeños no vacunados de 7 a 23 meses de edad		
Esquema de 4 dosis	Esquema de 3 dosis*	Esquema de 2 dosis	1 dosis única
- 3 dosis, con un intervalo mínimo de 2 meses entre cada dosis - 4 ^{ta} dosis durante el segundo año de vida (a los 12-16 meses)	- 1 ^{ra} dosis a partir de los 2 meses de edad - 2 ^{da} dosis 2 meses después de la 1 ^{ra} dosis - 3 ^{ra} dosis a los 12 meses de edad	2 dosis, con un intervalo mínimo de dos meses. La segunda dosis se administra durante el segundo año de vida.	1 dosis única

* En forma alternativa, cuando MENVEO se da como parte de un programa de inmunización de rutina en lactantes o según la recomendación nacional

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.

Dosis de refuerzo

MENVEO puede administrarse como una dosis de refuerzo a sujetos que previamente recibieron vacunación primaria con MENVEO, otra vacuna meningocócica conjugada o vacuna meningocócica de polisacáridos no conjugada. La necesidad y el momento para una dosis de refuerzo en sujetos vacunados previamente con MENVEO deben definirse de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Adultos Mayores

No existen datos para individuos mayores de 65 años de edad.
Existen datos limitados en individuos de edades entre 56-65 años.

Modo de administración

MENVEO debe ser administrada como inyección intramuscular, preferiblemente en la cara antero lateral del muslo en lactantes o en el músculo deltoides (parte superior del brazo) en niños, adolescentes y adultos. Deben usarse sitios de inyección separados si se administrara más de una vacuna a la vez.

Instrucciones para el uso

Los contenidos de los dos componentes en los dos diferentes envases (polvo MenA y solución MenCWY) deben ser mezclados antes de la vacunación, lo que proporciona una dosis de 0,5 ml.

MENVEO debe ser preparado para la administración reconstituyendo el polvo (en el vial) con la solución (en el vial).

Los componentes de la vacuna deben ser inspeccionados visualmente antes y después de la reconstitución.

Usando una jeringa y una aguja adecuada (21G, 1 ½ pulgada de longitud o 21G, 40 mm de longitud) extraiga el contenido completo del vial de solución e inyecte en el vial de polvo para reconstituir el componente conjugado MenA.

Invierta y agite el vial vigorosamente y luego extraiga 0,5 ml del producto reconstituido.

1 Componente conjugado líquido MenCYW-135

2 Componente conjugado líquido MenCYW-135
Componente conjugado liofilizado MenA

3

Extraer todo el líquido del vial conteniendo el líquido del **componente conjugado MenCYW-135.**

Inyectar el líquido del componente conjugado MenCYW-135 en el vial conteniendo el **polvo liofilizado del componente conjugado MenA.**

Invertir y agitar bien el vial hasta que la vacuna esté disuelta. Retirar 0,5 ml con la jeringa y administrar como una inyección intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides (parte superior del brazo).

Sírvase notar que es normal que una pequeña cantidad del líquido permanezca en el vial luego de la extracción de la dosis.

Luego de la reconstitución, la vacuna es una solución transparente, de incolora a amarillo claro, libre de partículas extrañas visibles. En el caso que se observe algún material particulado extraño y/o variación del aspecto físico, no administre la vacuna.

Antes de la inyección, cambie la aguja por una adecuada para la administración. Asegúrese de que no existan burbujas de aire presentes en la jeringa antes de inyectar la vacuna.

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.

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (CRM197) (ver **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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.

Como con otras vacunas, la vacunación con MENVEO debe ser pospuesta en individuos que sufran de una enfermedad febril aguda. La presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**). Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

No administrar la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

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 (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Propiedades Farmacodinámicas**).

En individuos inmunocomprometidos, es posible que la vacunación no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. MENVEO no ha sido evaluado en individuos inmunocomprometidos. Individuos con infección por VIH, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica pueden no montar una respuesta inmune a las vacunas meningocócicas conjugadas de los serogrupos A, C, W-135 e Y.

Los individuos que reciben tratamiento que inhibe la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) permanecen con un riesgo aumentado de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C, W-135 e Y incluso después de la vacunación con MENVEO.

Interacciones

MENVEO puede ser administrada concomitantemente con la vacuna meningocócica del grupo B (BEXSERO).

Niños de 2 a 23 meses de edad

MENVEO puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas: difteria, pertussis acelular, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), polio inactivada, hepatitis B (VHB), hepatitis A inactivada, vacunas neumocócicas conjugadas 7-valente y 13-valente (PCV7 y PCV13), rotavirus pentavalente, y sarampión, paperas, rubeola y varicela (MMRV). No se observó incremento en la reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas de rutina en los estudios clínicos.

No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante, con excepción de los serotipos 6B y 19A de la vacuna neumocócica después de la dosis 3.

No se observó interferencia inmunológica después de la dosis 4 con ninguno de los serotipos de la vacuna neumocócica.

Niños de 2 a 10 años de edad

La seguridad e inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran concomitantemente con MENVEO no se ha evaluado.

Adolescentes de 11 a 18 años de edad

MENVEO puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: contra tétanos, difteria y pertussis acelular (dTpa) de dosis reducida y vacuna recombinante cuadrivalente de papilomavirus humano (VPH) (Tipos 6, 11, 16 y 18).

No hubo evidencia de un incremento de la reactogenicidad, cambio en el perfil de seguridad o impacto de la respuesta de anticuerpo de las vacunas luego de la co-administración en estudios clínicos.

La administración secuencial de MENVEO un mes después de dTpa produjo una respuesta inmune menor para el serogrupo W-135 medida por el porcentaje de sujetos con serorrespuesta. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Adultos

MENVEO puede ser administrado concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: contra la hepatitis A y B, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis Japonesa y rabia.

No se observaron cambios en el perfil de seguridad de las vacunas cuando se co-administraron con MENVEO en estudios clínicos, y se demostró que no hay interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpo a las vacunas.

La administración concomitante de MENVEO y otras vacunas diferentes a las listadas anteriormente no ha sido estudiada. Si MENVEO se administra al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deben ser administradas en sitios de inyección diferentes.

Si el receptor de una vacuna está en tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmunológica puede verse disminuida.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

Estudios en animales indican que no hay efectos de MENVEO en la fertilidad de la hembra. Los efectos en la fertilidad del macho no han sido evaluados en estudios de animales.

Embarazo

No se dispone de suficientes datos clínicos sobre la exposición durante el embarazo.

Los estudios en animales con MENVEO no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo post-natal (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Información Preclínica**).

MENVEO debe usarse durante el embarazo solo cuando es claramente necesario, y las posibles ventajas superan los potenciales riesgos para el feto.

Lactancia

Aunque no existen suficientes datos disponibles sobre el uso de MENVEO durante la lactancia, es improbable que los anticuerpos secretados en la leche sean dañinos cuando sean ingeridos por el lactante. Por lo tanto, MENVEO puede ser usado durante la lactancia.

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.

REACCIONES ADVERSAS

Datos de estudios clínicos

Las reacciones adversas reportadas se listan de acuerdo a las siguientes frecuencias:

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy rara $< 1/10.000$

Niños de 2 a 23 meses de edad

La seguridad de MENVEO en el esquema de 4 dosis fue evaluada en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados en los cuales participaron 8.735 lactantes de 2 meses de edad que recibieron en el enrolamiento MENVEO concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina (ver **Interacciones**). Un total de 2.864 lactantes recibieron únicamente las vacunas pediátricas de rutina.

Serie primaria de tres dosis

La seguridad de MENVEO fue evaluada en 476 lactantes que completaron una serie de 3 dosis del lactante, que incluyeron 297 que recibieron dosis a los 2, 6 y 12 meses y 179 que recibieron dosis a los 2, 4 y 12 meses de edad.

Serie primaria de dos dosis

La seguridad de MENVEO en el esquema de 2 dosis fue evaluada en 2.180 niños inmunizados entre 6 y 23 meses de edad, en cuatro estudios aleatorizados que se enfocaron en la seguridad de MENVEO administrado concomitantemente con vacunas pediátricas de rutina.

Esquema de 1 dosis

En tres estudios, la seguridad de una dosis de MENVEO, cuando se administró concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina en el segundo año de vida fue evaluada en 537 sujetos.

Trastornos de metabolismo y nutrición

Muy frecuente: desorden alimenticio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: llanto persistente, somnolencia.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: diarrea, vómitos.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: erupción cutánea.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuente: irritabilidad, sensibilidad en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm).

Frecuente: sensibilidad severa en el lugar de la inyección, fiebre.

Poco frecuente: eritema en el sitio de la inyección (> 50 mm), induración en el sitio de inyección (> 50 mm).

Niños de 2 a 10 años de edad

La caracterización del perfil de seguridad de MENVEO en niños de 2 a 10 años de edad está basada en datos provenientes de 4 estudios clínicos en los que 3.181 sujetos recibieron MENVEO.

Trastornos de metabolismo y nutrición

Frecuente: desorden alimenticio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: somnolencia, dolor de cabeza.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuente: mialgia, artralgia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuente: irritabilidad, malestar, dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm).

Frecuente: eritema en el sitio de inyección (> 50 mm), induración en el sitio de inyección (> 50 mm), escalofríos, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección.

Adolescentes y adultos de 11 a 65 años de edad

La caracterización del perfil de seguridad de MENVEO en adolescentes y adultos está basada en los datos de cinco estudios clínicos aleatorizados controlados que incluyeron 6.401 participantes (de 11 a 65 años de edad).

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: dolor de cabeza.

Poco frecuente: mareos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuente: mialgia.

Frecuente: artralgia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuente: dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm), malestar.

Frecuente: eritema en el sitio de inyección (> 50 mm), induración en el sitio de inyección (> 50 mm), fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, escalofríos.

Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección.

Datos posteriores a la comercialización

Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad incluyendo anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso

Mareos, síncope, convulsión tónica, convulsión febril, dolor de cabeza, paresia facial, trastorno del equilibrio.

Trastornos oculares

Ptosis palpebral.

Trastornos del oído y del laberinto

Audición disminuida, dolor de oídos, vértigo, trastorno vestibular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

Dolor orofaríngeo.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Afecciones bullosas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Artralgia, dolor óseo.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración
Prurito en el sitio de inyección, dolor, eritema, inflamación e hinchazón, incluyendo hinchazón extensa de la extremidad inyectada, fatiga, malestar, pirexia.

Exámenes complementarios
Alanina aminotransferasa elevada.

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento
Caída, lesión en la cabeza.

Información para profesionales médicos

MENVEO cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (conjunto de actividades en Farmacovigilancia) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los vacunados, cuando se utiliza de acuerdo a las condiciones de uso recomendadas.

INCOMPATIBILIDADES

Este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existen datos suficientes.

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.

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE 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.

Puede que no todas las presentaciones se comercialicen.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar en heladera (entre 2 °C y 8 °C)

No congelar.

Proteger de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del producto medicinal, ver sección *Instrucciones para el uso*.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 55.659.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico

Solvente fabricado por: GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l., Bellaria – Rosia, Sovicille, Italia.

Liofilizado fabricado por: GSK Vaccines GmbH, Marburg, Alemania.

Acondicionado por:

- GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l., Bellaria-Rosia, Sovicille, Italia
- GlaxoSmithKline Argentina S.A. Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina. (*)

Importado por:

- **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**
Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o
alternativamente al (011) 4725-8900

GDS 009

Fecha de última actualización: .../.../..... Disp. N°

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.
©20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

()Nota: El sitio de Acondicionado en Argentina solo aplica para la presentación de 5 viales de MenA + 5
viales de MenCWY (5 dosis)*

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO MENVEO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 08:58:51 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 08:58:52 -0300'