



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 8010

BUENOS AIRES, 30 SEP 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-005316-15-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI PASTEUR S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MENACTRA/ VACUNA ANTIMENINGOCÓCCICA POLISACÁRIDA CONTRA GRUPOS A, C, Y y W-135 CONJUGADA CON TOXOIDE DIFTÉRICO, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAMUSCULAR, autorizada por el Certificado N° 55.663.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

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 N° 6077/97.

Que a fojas 210 y 211 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de

Re. *NAR*



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

8010

Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase para la especialidad medicinal denominada MENACTRA/ VACUNA ANTIMENINGOCÓCCICA POLISACÁRIDA CONTRA GRUPOS A, C, Y y W-135 CONJUGADA CON TOXOIDE DIFTÉRICO, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAMUSCULAR, autorizada por el Certificado N° 55.663, propiedad de la firma SANOFI PASTEUR S.A., los nuevos rótulos y prospectos cuyos textos obran a fojas 155 a 157 para rótulos y a fojas 158 a 208 para prospectos, desglosándose los correspondientes a foja 155 y 158 a 174.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3470/10 los rótulos y prospectos aprobados en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese 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 6077/97.

Rg
AER



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

8010

ARTÍCULO 4°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-005316-15-6

DISPOSICION N°

8010

Alb
R

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 ANMAT

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **800** 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., del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: MENACTRA/ VACUNA ANTIMENINGOCÓCCICA POLISACÁRIDA CONTRA GRUPOS A, C, Y y W-135 CONJUGADA CON TOXOIDE DIFTÉRICO.

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAMUSCULAR

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3470/10

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
ROTULOS	Disposición N° 0144/12	Fojas 155, 156 Y 157, desglosándose los correspondientes a foja 155.
PROSPECTOS	Disposición N° 0144/12	Fojas 158 a 208, desglosándose los correspondientes a fojas 158 a 174.

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

Re
neu



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI PASTEUR S.A. , Titular del Certificado de Autorización N° 55.663 en la Ciudad de Buenos Aires, a los ^{30 SEP 2015} del mes de.....

Expediente N° 1-47-0000-005316-15-6

DISPOSICION N° **8010**

RLB

Rp

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

8010



Proyecto de rótulo (estuche)

30 SEP 2015

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: Ver prospecto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a entre +2°C y +8°C (en refrigerador). NO CONGELAR. Si el producto está congelado o lo estuvo previamente no debe utilizarse. Proteger de la luz.

PERÍODO DE VIDA ÚTIL

No usar luego de la fecha de vencimiento.

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.

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

Dirección Técnica: Dra. Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica

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

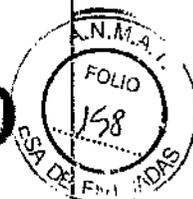
ARG 05/2015

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

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

ORIGINAL

8010



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 polisacárida contra Grupos A, C, Y y W-135 conjugada con toxoide diftérico, es una vacuna estéril para administración intramuscular que contiene antígenos de polisacárido capsular de *Neisseria meningitidis*, serogrupos A, C, Y y W-135 conjugados en forma individual con la proteína del toxoide diftérico. Las cepas de *N. meningitidis* A, C, Y y W-135 se cultivan en agar de Mueller Hinton y en medio de Watson Scherp. que contiene casaminoácido. Los polisacáridos se extraen de las células de *N. meningitidis* y se purifican mediante centrifugación, precipitación con detergente, precipitación con alcohol, extracción con solvente y diafiltración. A fin de preparar los polisacáridos para su conjugación, se despolimerizan, se derivatizan y se purifican mediante diafiltración. La toxina diftérica deriva del *Corynebacterium diphtheriae* cultivado en medio de cultivo modificado que contiene caseína hidrolizada y se detoxifica con formaldehído. La proteína del toxoide diftérico se purifica mediante fraccionamiento con sulfato de amonio y diafiltración. Los polisacáridos derivatizados se unen en forma covalente con el toxoide diftérico y se purifican mediante diafiltración 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. Cada dosis de 0,5 ml puede contener cantidades residuales de formaldehído menores a 2,66 mcg (0,000532%) (valor calculado). La potencia de la vacuna Menactra se determina cuantificando la cantidad de cada antígeno de polisacárido conjugado con la proteína de toxoide diftérico y la cantidad de polisacárido no conjugado presente.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

MU

ORIGINAL

8010



La vacuna Menactra se elabora en forma de líquido estéril, 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 mcg de cada uno de los polisacáridos meningocócicos A, C, Y y W-135 conjugados con aproximadamente 48 mcg de proteína portadora de toxoide diftérico.

El tapón del vial no contiene látex de goma natural.

INDICACIONES Y USO

Menactra®, vacuna antimeningocócica polisacárida contra grupos A, C, Y y W-135, conjugada con toxoide diftérico, está indicada para la inmunización activa, orientada a prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135 de *N. meningitidis*.

La vacuna Menactra está aprobada para utilizarse en personas de 9 meses a 55 años de edad. La vacuna Menactra no previene la enfermedad causada por el serogrupo B de *N. meningitidis*.

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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

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

Mecanismo de acción:

La presencia de anticuerpos bactericidas anti-polisacárido capsular meningocócico se ha asociado con protección contra la enfermedad meningocócica invasiva. 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 personas 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 personas de 2 a 55 años, la eficacia de la vacuna luego de una única dosis se infirió a partir de la demostración de equivalencia inmunológica a una vacuna de polisacárido meningocócico autorizada en EE.UU., la vacuna Menomune-A/C/Y/W-135, evaluada mediante el ensayo SBA.

Inmunogenicidad:

Niños de 9 a 12 meses de edad:

En un estudio multicéntrico aleatorizado que se efectuó en EE.UU., se administró 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. La mediana del rango de edad para la administración de la primera dosis de Menactra fue de 278-279 días de edad.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANGUI PASTEUR S. A.
MENACTRA - ARG 05/2015 - Proyecto de Prospecto
Página 2 de 17

MV

ORIGINAL

8010

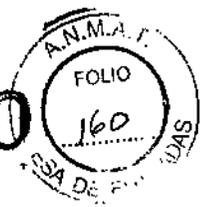


Tabla 1: Respuestas de anticuerpos bactericidas^a 30 días después de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola o en forma concomitante con las vacunas MMRV o PCV7 a los 12 meses de edad

		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	
Serogrupo			(IC del 95%) ^c		(IC del 95%) ^c		(IC del 95%) ^c
A	% ≥1:8 ^d	95,6	(92,4; 97,7)	92,7	(87,8; 96,0)	90,5	(86,3; 93,8)
	GMT	54,9	(46,8; 64,5)	52,0	(41,8; 64,7)	41,0	(34,6; 48,5)
C	% ≥ 1:8 ^d	100,0	(98,7; 100,0)	98,9	(96,0; 99,9)	97,8	(95,2; 99,2)
	GMT	141,8	(123,5; 162,9)	161,9	(136,3; 192,3)	109,5	(94,1; 127,5)
Y	% ≥1:8 ^d	96,4	(93,4; 98,2)	96,6	(92,8; 98,8)	95,1	(91,8; 97,4)
	GMT	52,4	(45,4; 60,6)	60,2	(50,4; 71,7)	39,9	(34,4; 46,2)
W-135	% ≥1:8 ^d	86,4	(81,8; 90,3)	88,2	(82,5; 92,5)	81,2	(76,0; 85,7)
	GMT	24,3	(20,8; 28,3)	27,9	(22,7; 34,3)	17,9	(15,2; 21,0)

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

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

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

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

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

Personas de 2 a 55 años de edad:

La inmunogenicidad se evaluó en tres estudios clínicos comparativos, aleatorizados, multicéntricos y controlados con un principio activo realizados en EE.UU. donde se inscribieron niños (de 2 a 10 años de edad), adolescentes (de 11 a 18 años de edad) y adultos (de 18 a 55 años de edad). Los participantes recibieron una única dosis de la vacuna Menactra (N = 2526) o de la vacuna Menomune-A/C/Y/W-135 (N = 2317). En todos los grupos etarios estudiados, se obtuvieron muestras de suero antes y aproximadamente 28 días después de la vacunación. [Los procedimientos de ciego para las evaluaciones de seguridad se describen en la sección "REACCIONES ADVERSAS"].

En cada uno de los estudios, no se registraron diferencias sustanciales en las características demográficas entre los grupos de vacuna, los subgrupos de inmunogenicidad o la población general del estudio. En el estudio realizado en niños de 2 a 10 años de edad, la mediana de la edad de los participantes era de 3 años; el 95%

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

MV

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

Immunogenicidad en niños de 2 a 10 años:

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

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

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

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

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

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

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

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

En el subgrupo de participantes de 4 a 10 años de edad con títulos pre-vacunación no detectables (títulos de SBA-H <1:4 el día 0), los índices de seroconversión (definidos como la proporción de participantes con títulos de SBA-H ≥1:8 el día 28) fueron similares entre los vacunados con Menactra y los vacunados con Menomune-A/C/Y/W-135. Los participantes vacunados con Menactra alcanzaron los siguientes índices de

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANGRE PASTEUR S. A.

seroconversión: 69%, serogrupo A (n = 11/16); 81%, serogrupo C (n = 50/62); 98%, serogrupo Y (n = 45/46); 69%, serogrupo W-135 (n = 27/39). Los índices de seroconversión de los vacunados con Menomune–A/C/Y/W-135 fueron los siguientes: 48%, serogrupo A (n = 10/21); 38%, serogrupo C (n = 19/50); 84%, serogrupo Y (n = 38/45); 68%, serogrupo W-135 (n = 26/38).

Immunogenicidad en adolescentes de 11 a 18 años:

Los resultados del estudio clínico comparativo realizado en 881 adolescentes de 11 a 18 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 (títulos de SBA-BR <1:8 el día 0), los índices de seroconversión (definidos como la proporción de participantes que registraron un aumento de ≥ 4 veces en los títulos de SBA-BR el día 28) fueron similares entre los vacunados con Menactra y los vacunados con Menomune–A/C/Y/W-135. Los participantes vacunados con Menactra alcanzaron los siguientes índices de seroconversión: 100%, serogrupo A (n = 81/81); 99%, serogrupo C (n = 153/155); 98%, serogrupo Y (n = 60/61); 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).

Immunogenicidad en adultos de 18 a 55 años:

Los resultados del estudio clínico comparativo realizado en 2554 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).

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 de edad

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

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

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

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

^d 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

MV

ORIGINAL

8010



para los serogrupos A, C, Y y W-135 de *N. meningitidis*, tomando un margen de no inferioridad del 10% y un índice de error unilateral tipo I del 0,05.

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

Inmunogenicidad en adolescentes y adultos tras la vacunación de refuerzo:

Para una descripción del diseño del estudio y el número de participantes, Ver la sección "REACCIONES ADVERSAS- Experiencia de estudios clínicos, Estudio de vacunación de refuerzo". Antes de la revacunación, el porcentaje de sujetos (n = 781) con un título de SBA-H $\geq 1:8$ fue del 64,5%, el 44,2%, el 38,7% y el 68,5% para los serogrupos A, C, Y y W-135, respectivamente. Del subconjunto de participantes del estudio (n = 112) en quienes se evaluó la respuesta de SBA-H el día 6, el 86,6%, el 91,1%, el 94,6% y el 92,0% desarrollaron un aumento ≥ 4 veces en los títulos de SBA-H para los serogrupos A, C, Y y W-135, respectivamente. La proporción de participantes (n = 781) que experimentaron un aumento de ≥ 4 veces en los títulos de SBA-H el día 28 fue del 95,0%, el 95,3%, el 97,1% y el 96% para los serogrupos A, C, Y y W-135, respectivamente. La proporción de participantes que desarrollaron un título de SBA-H $\geq 1:8$ el día 28 fue $>99\%$ para cada serogrupo.

Administración de vacunas concomitantes:

MMRV (o MMR+V) o PCV7:

En un estudio controlado con un principio activo que se llevó a cabo en EE.UU., 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 $GMC \leq 2$) 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.

dT:

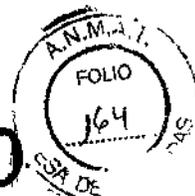
En un estudio controlado, aleatorizado y con doble ciego, 1021 participantes de 11 a 17 años de edad recibieron las vacunas dT y Menactra en forma concomitante (N=509) o bien dT seguida de Menactra un mes después (N=512). Se tomaron muestras de suero aproximadamente 28 días después de cada vacunación respectiva. La proporción de participantes con un aumento de 4 veces o más en los títulos de 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.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANDIA PASTORI S A

MV

ORIGINAL

8010



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

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

Vacunación primaria:

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

Vacunación de refuerzo:

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

Preparación y administración:

La vacuna Menactra es una solución transparente a ligeramente turbia. Los productos medicinales parenterales deben someterse a inspección visual para detectar si existen partículas o decoloración 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.

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

CONTRAINDICACIONES

Reacción alérgica grave (p. ej. 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 "DESCRIPCIÓN"].

ADVERTENCIAS

Síndrome de Guillain-Barré

Las personas que tengan un diagnóstico previo de síndrome de Guillain-Barré (SGB) pueden tener un mayor riesgo de SGB tras recibir la vacuna Menactra. La decisión de administrar la vacuna Menactra deberá tomar en cuenta los riesgos y beneficios potenciales.

Se ha informado síndrome de Guillain-Barré (SGB) en una relación temporal luego de la administración de la vacuna Menactra. El riesgo de desarrollar SGB tras la vacunación con Menactra fue evaluado en un estudio retrospectivo de cohortes posterior a la comercialización [ver sección "REACCIONES ADVERSAS *Experiencia posterior a la comercialización*"].

Prevención y manejo de reacciones alérgicas a la vacuna

Antes de la administración, 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.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S A

MV

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

Es posible que la vacuna Menactra no proteja a todos los vacunados.

Síncope

Se han informado casos de síncope (desmayo) tras la vacunación con Menactra. Deben implementarse procedimientos para evitar lesiones por caídas y manejar las reacciones de síncope.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Administración concomitante con otras vacunas

La vacuna Menactra se administró de manera concomitante con Typhim Vi* [vacuna de polisacárido Vi contra la fiebre tifoidea] y vacuna de toxoide tetánico y diftérico adsorbidos para uso en adultos (dT), en personas 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" 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 de vacunas concomitantes"].

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.

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: categoría C

No se han realizado estudios de reproducción en animales con la vacuna Menactra. Se desconoce asimismo si la vacuna Menactra puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada, o si puede afectar la capacidad de reproducción. No existen estudios adecuados y bien controlados realizados en mujeres embarazadas. La vacuna Menactra sólo debe administrarse a una embarazada en caso de clara necesidad. No se ha realizado una evaluación completa de los efectos sobre la reproducción en animales con la vacuna Menactra, dado que no se ha evaluado el efecto sobre la fertilidad de animales machos. El efecto de la vacuna Menactra sobre el desarrollo embrionario y previo al destete se evaluó en un estudio de toxicidad del desarrollo en ratones. Se administró a los animales la vacuna Menactra el día 14 antes de la gestación y durante el período de organogénesis (día 6 de la gestación). La dosis total administrada por momento de medición fue de 0,1 ml/ratón por inyección intramuscular (900 veces la dosis humana, ajustada por el peso corporal). No se registraron efectos adversos sobre la preñez, parto, lactancia o desarrollo previo al destete en este estudio. Los exámenes del esqueleto revelaron un feto (1 de 234 examinados) en el grupo de vacuna con paladar hendido. No se observó ninguno en el grupo de control concurrente (0 de 174 examinados). No existen datos que sugieran que este hallazgo aislado guarde relación con

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANTO PASTEUR S.A.

DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANTO PASTEUR S.A.

C

MV

ORIGINAL

8010



y 26-55 años, respectivamente. De las personas de 2 a 55 años de edad que recibieron la vacuna Menomune-A/C/Y/W-135, el 42,3%, 9,3%, 30,0% y 18,5% estaban incluidos en los grupos etarios de 2-10, 11-14, 15-25 y 26-55 años, 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 = 1713; vacuna Menomune-A/C/Y/W-135, N = 1519), 11-18 años de edad (vacuna Menactra, N = 2270; vacuna Menomune-A/C/Y/W-135, N = 972) y 18-55 años de edad (vacuna Menactra, N = 1384; vacuna Menomune-A/C/Y/W-135, N = 1170), respectivamente. Entre los 3232 niños de 2 a 10 años de edad, el 68% de los participantes (vacuna Menactra, N = 1164; vacuna Menomune-A/C/Y/W-135, N = 1031) se inscribieron en centros de los EE.UU. y el 32% (vacuna Menactra, N = 549; vacuna Menomune-A/C/Y/W-135, N = 488) en un centro de Chile. La mediana de las edades de las subpoblaciones de Chile y EE.UU. fue de 5 y 6 años de edad, respectivamente. Todos los adolescentes y adultos se inscribieron en centros de EE.UU. Dado que la vía de administración era distinta para las dos vacunas (la vacuna Menactra se administra por vía intramuscular y la vacuna Menomune-A/C/Y/W-135 por vía subcutánea), el personal del estudio que recolectaba los datos de seguridad era distinto del personal que administraba las vacunas.

Estudio de vacunación de refuerzo

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

Evaluación de seguridad

Se monitoreó a los participantes después de cada vacunación durante 20 o 30 minutos para detectar reacciones inmediatas, según el estudio. 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 vigiló 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 período 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 durante un período de 6 meses después de las vacunaciones en las personas de 9 meses a 55 años de edad. En los niños que recibieron 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 co-administrara la vacuna Menactra) a los 12 meses de edad, la tasa de SAE manifestados fue de 1,6% - 3,6%, según el número 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 la vacuna Menactra y de 0,7% después de la vacuna Menomune-A/C/Y/W-135. En adolescentes de 11 a 18 años de edad y adultos de 18 a 55 años de edad, la tasa de SAE fue del 1,0% después de la vacuna Menactra y de 1,3% después de la vacuna Menomune-A/C/Y/W-135. En adolescentes y adultos, la tasa de SAE fue del 1,3% luego de la vacunación de refuerzo con la vacuna Menactra.

Eventos adversos solicitados en los estudios de seguridad primaria

Las reacciones adversas en el lugar de la 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 en el lugar de la inyección e irritabilidad.

Las reacciones adversas en el sitio de la inyección y sistémicas solicitadas informadas con mayor frecuencia en niños estadounidenses de 2 a 10 años de edad (Tabla 5) fueron dolor

ROXANA MONFEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S A

mw

ORIGINAL

en el lugar de la inyección e irritabilidad. Diarrea, somnolencia y anorexia también fueron frecuentes.

Las reacciones adversas en el sitio de la inyección y sistémicas 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 ^d = 998 - 1002			Vacunas Menactra + PCV7 ^a + MMRV ^b + HepA ^c a los 12 meses de edad N ^d = 898 - 908			Vacunas PCV7 ^a + MMRV ^b + HepA ^c a los 12 meses de edad N ^d = 302 - 307		
	Cualquiera	Grado 2	Grado 3	Cualquiera	Grado 2	Grado 3	Cualquiera	Grado 2	Grado 3
Local/en el lugar de la inyección									
Sensibilidad^e									
En el lugar de la inyección de Menactra	37,4	4,3	0,6	48,5	7,5	1,3	-	-	-
En el lugar de la inyección de PCV7	-	-	-	45,6	9,4	1,6	45,7	8,3	0,3
En el lugar de la inyección de MMRV	-	-	-	38,9	7,1	1,0	43,0	5,2	0,0
En el lugar de la inyección de HepA	-	-	-	43,4	8,7	1,4	40,9	4,6	0,3
Eritema^f									
En el lugar de la inyección de Menactra	30,2	2,5	0,3	30,1	1,3	0,1	-	-	-
En el lugar de la inyección de PCV7	-	-	-	29,4	2,6	0,2	32,6	3,0	0,7
En el lugar de la inyección de MMRV	-	-	-	22,5	0,9	0,3	33,2	5,9	0,0
En el lugar de la inyección de HepA	-	-	-	25,1	1,1	0,0	26,6	0,7	0,0
Hinchazón^f									
En el lugar de la inyección de Menactra	16,8	0,9	0,2	16,2	0,9	0,1	-	-	-
En el lugar de la inyección de PCV7	-	-	-	19,5	1,3	0,4	16,6	1,3	0,7
En el lugar de la inyección de MMRV	-	-	-	12,1	0,4	0,1	14,1	0,3	0,0
En el lugar de la inyección de HepA	-	-	-	16,4	0,7	0,2	13,5	0,0	0,3
Sistémicas									
Irritabilidad ^g	56,8	23,1	2,9	62,1	25,7	3,7	64,8	28,7	4,2
Llanto anormal ^h	33,3	8,3	2,0	40,0	11,5	2,4	39,4	10,1	0,7
Somnolencia ⁱ	30,2	3,5	0,7	39,8	5,3	1,1	39,1	5,2	0,7
Pérdida del apetito ^j	30,2	7,1	1,2	35,7	7,6	2,6	31,9	6,5	0,7
Vómitos ^k	14,1	4,6	0,3	11,0	4,4	0,2	9,8	2,0	0,0
Fiebre ^l	12,2	4,5	1,1	24,5	11,9	2,2	21,8	7,3	2,6

^a PCV7 (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 = número 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.

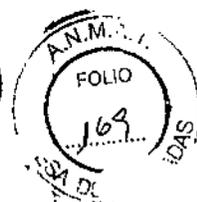
^g Grado 2: Requiere una mayor atención. Grado 3: Inconsolable.

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

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
PRODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

ORIGINAL

8010



^l 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: $>38,5^{\circ}\text{C}$ a $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$. Grado 3: $>39,5^{\circ}\text{C}$.

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 ^a = 1156 - 1157			Vacuna Menomune-A/ C/ Y/ W-135 N ^a = 1027		
	Cual- quiera	Grado 2	Grado 3	Cual- quiera	Grado 2	Grado 3
Local/en el lugar de la inyección						
Dolor ^b	45,0	4,9	0,3	26,1	2,5	0,0
Enrojecimiento ^c	21,8	4,6	3,9	7,9	0,5	0,0
Induración ^c	18,9	3,4	1,4	4,2	0,6	0,0
Hinchazón ^c	17,4	3,9	1,9	2,8	0,3	0,0
Sistémicas						
Irritabilidad ^d	12,4	3,0	0,3	12,2	2,6	0,6
Diarrea ^e	11,1	2,1	0,2	11,8	2,5	0,3
Somnolencia ^f	10,8	2,7	0,3	11,2	2,5	0,5
Anorexia ^g	8,2	1,7	0,4	8,7	1,3	0,8
Artralgia ^h	6,8	0,5	0,2	5,3	0,7	0,0
Fiebre ⁱ	5,2	1,7	0,3	5,2	1,7	0,2
Rash ^j	3,4	-	-	3,0	-	-
Vómitos ^k	3,0	0,7	0,3	2,7	0,7	0,6
Convulsiones ^l	0,0	-	-	0,0	-	-

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

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

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

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

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

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

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

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

ⁱ Temperatura oral equivalente; Grado 2: $38,4^{\circ}\text{C}$ a $39,4^{\circ}\text{C}$. Grado 3: $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$.

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

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

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

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

MV

ORIGINAL

8010

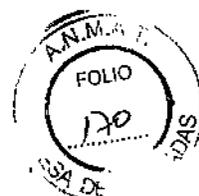


Tabla 6: Porcentaje de participantes de 11 a 18 años de edad que informaron reacciones adversas solicitadas en los 7 días siguientes a la administración de la vacuna con una única dosis

Reacción	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
Local/en el lugar de la inyección						
Dolor ^b	59,2 ^c	12,8 ^c	0,3	28,7	2,6	0,0
Induración ^d	15,7 ^c	2,5 ^c	0,3	5,2	0,5	0,0
Enrojecimiento ^d	10,9 ^c	1,6 ^c	0,6 ^c	5,7	0,4	0,0
Hinchazón ^d	10,8 ^c	1,9 ^c	0,5 ^c	3,6	0,3	0,0
Sistémicas						
Dolor de cabeza ^e	35,6 ^c	9,6 ^c	1,1	29,3	6,5	0,4
Fatiga ^e	30,0 ^c	7,5	1,1 ^c	25,1	6,2	0,2
Malestar ^e	21,9 ^c	5,8 ^c	1,1	16,8	3,4	0,4
Artralgia ^e	17,4 ^c	3,6 ^c	0,4	10,2	2,1	0,1
Diarrea ^f	12,0	1,6	0,3	10,2	1,3	0,0
Anorexia ^g	10,7 ^c	2,0	0,3	7,7	1,1	0,2
Escalofríos ^g	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 ⁱ	1,6	-	-	1,4	-	-
Convulsiones ^j	0,0	-	-	0,0	-	-

^a N = número de sujetos con datos disponibles.

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

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

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

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

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

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

^h Temperatura oral equivalente; Grado 2: 38,5°C a 39,4°C. Grado 3: $\geq 39,5^\circ\text{C}$.

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.

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANGUI PASTEUR S. A.

MV

ORIGINAL

8010

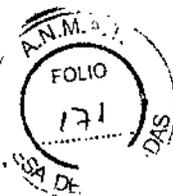


Tabla 7: Porcentaje de participantes de 18 a 55 años de edad que informaron reacciones adversas solicitadas en los 7 días siguientes a la administración de la vacuna con una única dosis

Reacción	Vacuna Menactra N ^a = 1371			Vacuna Menomune-A/ C/ Y/ W-135 N ^a = 1159		
	Cual- quiera	Grado 2	Grado 3	Cual- quiera	Grado 2	Grado 3
Local/en el lugar de la inyección						
Dolor ^b	53,9 ^c	11,3 ^c	0,2	48,1	3,3	0,1
Induración ^d	17,1 ^c	3,4 ^c	0,7 ^c	11,0	1,0	0,0
Enrojecimiento ^d	14,4	2,9	1,1 ^c	16,0	1,9	0,1
Hinchazón ^d	12,6 ^c	2,3 ^c	0,9 ^c	7,6	0,7	0,0
Sistémicas						
Dolor de cabeza ^e	41,4	10,1	1,2	41,8	8,9	0,9
Fatiga ^e	34,7	8,3	0,9	32,3	6,6	0,4
Malestar ^e	23,6	6,6 ^c	1,1	22,3	4,7	0,9
Artralgia ^e	19,8 ^c	4,7 ^c	0,3	16,0	2,6	0,1
Diarrea ^f	16,0	2,6	0,4	14,0	2,9	0,3
Anorexia ^g	11,8	2,3	0,4	9,9	1,6	0,4
Escalofríos ^e	9,7 ^c	2,1 ^c	0,6 ^c	5,6	1,0	0,0
Vómitos ^h	2,3	0,4	0,2	1,5	0,2	0,4
Fiebre ⁱ	1,5 ^c	0,3	0,0	0,5	0,1	0,0
Rash ^j	1,4	-	-	0,8	-	-
Convulsiones ^j	0,0	-	-	0,0	-	-

^a N = número de sujetos con datos disponibles.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eventos adversos solicitados en un estudio de vacunación de refuerzo:

[Para consultar una descripción del diseño del estudio y el número de participantes, Ver la sección "REACCIONES ADVERSAS *Experiencia de estudios clínicos, Estudio de vacunación de refuerzo*"] Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas más frecuentes ocurridas en los primeros 7 días siguientes a la vacunación fueron dolor (60,2%) y mialgia (42,8%), respectivamente. Los índices generales de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas solicitadas fueron similares a los observados en adolescentes y adultos luego de una única dosis de Menactra. La mayoría de las reacciones solicitadas fueron de Grado 1 o 2, y se resolvieron dentro de los 3 días.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

nv

ORIGINAL

8010



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 el número de participantes, ver las secciones "REACCIONES ADVERSAS *Experiencia de estudios clínicos*" y, "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES *Administración de vacunas concomitantes*". 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 de vacunas concomitantes*"].

– Reacciones en el lugar de la inyección y sistémicas solicitadas al administrar el producto 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 la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES *Interacciones medicamentosas*" y la descripción del estudio en "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES *Administración de vacunas concomitantes*"]. Se informó dolor en el lugar de la inyección con más frecuencia tras la vacunación con 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 lugar de la inyección y sistémicas solicitadas al administrar el producto con la vacuna de polisacárido capsular Vi contra la fiebre tifoidea

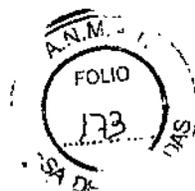
En un estudio clínico, se compararon los índices de las reacciones locales y sistémicas tras la administración de la vacuna Menactra y la vacuna de polisacárido capsular Vi contra la fiebre tifoidea, producida por Sanofi Pasteur SA [ver las secciones "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES *Interacciones medicamentosas*" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES *Administración de vacunas concomitantes*" para consultar la descripción de la vacuna que se administró en forma concomitante, el diseño del estudio y el número de participantes]. Más participantes experimentaron dolor tras la vacunación contra la fiebre tifoidea que tras la vacunación con Menactra (vacuna 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 lugar de la inyección solicitadas en ambos grupos en cualquiera de los lugares de inyección se informó como de grado 1 y se resolvió dentro de los 3 días siguientes a la vacunación. En ambos grupos, las reacciones sistémicas más comunes fueron dolor de cabeza (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%;

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

MW

ORIGINAL

8010



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.

Experiencia posterior 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 anafilaxis/reacción anafiláctica, 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, encefalomiелitis diseminada aguda, miелitis transversa.
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:*
Mialgia

Estudio de seguridad posterior a la comercialización:

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

SOBREDOSIS

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.

Por consultas, puede comunicarse con el 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 a entre $+2^{\circ}$ y $+8^{\circ}\text{C}$ (en refrigerador). NO CONGELAR. Si el producto está congelado o lo estuvo previamente no debe utilizarse. Proteger de la luz.

PERÍODO DE VIDA ÚTIL

No usar luego de la fecha de vencimiento.

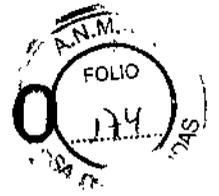
MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

mu

ORIGINAL

80



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.

Cuyo 3532, Martínez (1640), Partido de San Isidro – Provincia de Buenos Aires
Dirección Técnica: Dra. Roxana MONTEMILONE - Farmacéutica
Calle 8 N° 703 (esquina 5) – Parque Industrial Pilar - Provincia de Buenos Aires.

MENACTRA® es una marca registrada de Sanofi Pasteur y sus subsidiarias.

ARG 05/2015

Fecha de última revisión:

Aprobado por Disposición N°


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOPI PASTEUR S.A.

hV