



# Proyecto de Ficha Técnica

## Menveo

### Vacuna conjugada contra meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y Polvo y solución para solución inyectable

#### 1. FORMULA CUALICUANTITATIVA

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

		Proteína CRM <sub>197</sub> 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

Para la lista completa de excipientes, ver sección 4.1.

#### Descripción

MENVEO [vacuna de oligosacáridos meningocócica (grupos A, C, Y y W-135) conjugada con difteria CRM<sub>197</sub>] es una vacuna líquida estéril administrada por inyección intramuscular que contiene oligosacáridos de *N. meningitidis* serogrupo A, C, Y y W-135 conjugados individualmente a la proteína CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae*. Los polisacáridos se producen por fermentación bacteriana de *N. meningitidis* (serogrupos A, C, Y o W-135). Se cultivaron cepas A, C, Y y W-135 de *N. meningitidis* y se hicieron crecer en medio completo de Franz y se trataron con formaldehído. Los polisacáridos MenA, MenW-135 y MenY son purificados mediante varias etapas de extracción y precipitación. El polisacárido MenC se purifica mediante una combinación de etapas de cromatografía y precipitación.

La proteína transportadora (CRM<sub>197</sub>) se produce mediante fermentación bacteriana y se purifica mediante una serie de etapas de cromatografía y ultrafiltración. *C. diphtheriae* se cultiva y crece en medio CY que contiene extractos de levadura y aminoácidos.

Los oligosacáridos se preparan para la conjugación a partir de polisacáridos purificados por hidrólisis, selección por tamaño, y aminación reductora. Después de la activación, cada oligosacárido está unido covalentemente a la proteína CRM<sub>197</sub>. Los glucoconjugados resultantes se purifican para producir los

cuatro principios activos, que componen la vacuna final. La vacuna no contiene conservantes o adyuvante.

Los viales en los que están contenidos los componentes de la vacuna se componen de vidrio de tipo I, USP. Los cierres de los envases (tapones de caucho sintético) no contienen látex.

## **2. DATOS CLÍNICOS**

### **2.1 Indicaciones terapéuticas**

MENVEO es una vacuna indicada para inmunización activa para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C, Y y W-135. MENVEO está aprobada para su uso en personas desde 2 meses hasta 55 años de edad. MENVEO no previene las infecciones por *N. meningitidis* del serogrupo B.

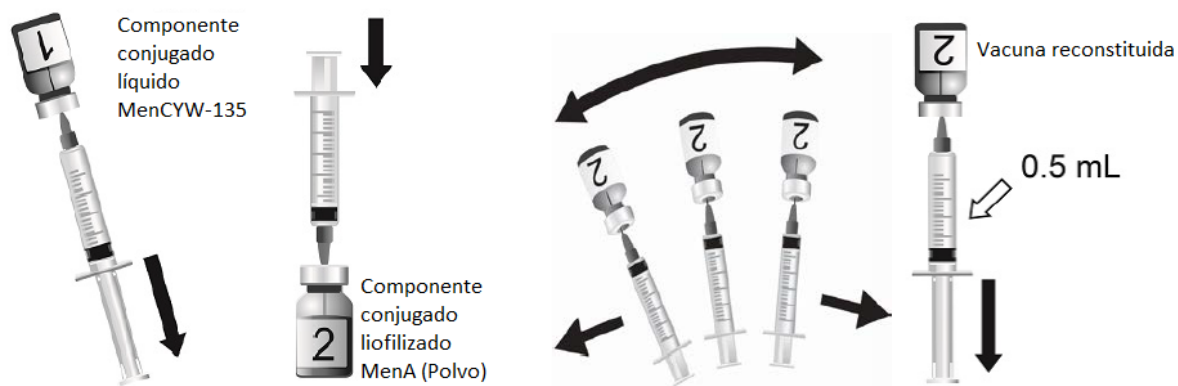
### **2.2 Posología y forma de administración**

Sólo para inyección intramuscular.

#### Instrucciones para la reconstitución

MENVEO se suministra en dos viales que deben combinarse antes de la administración.

Utilice el componente de la vacuna conjugada líquida MenCYW-135 (vial 1) para reconstituir el componente de la vacuna conjugada liofilizada MenA (vial 2) para formar MENVEO. Invierta el vial y agite bien hasta que la vacuna se disuelva y luego retire 0.5 mL de producto reconstituido. Después de la reconstitución, la vacuna es una solución transparente e incolora, libre de partículas extrañas visibles. Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si existe alguna de estas condiciones, MENVEO no debe administrarse.



**Figura 1.** Limpie los tapones de ambos viales. Con una aguja estéril y una jeringa graduada estéril, extraiga todo el contenido del vial 1 que contiene el componente líquido conjugado MenCYW-135 mientras inclina ligeramente el vial.

**Figura 2.** Transfiera lentamente todo el contenido de la jeringa al vial 2 que contiene el componente conjugado liofilizado MenA (polvo).

**Figura 3.** Invertir el vial y agitar bien hasta que el polvo se disuelva completamente.

**Figura 4.** Después de la reconstitución, extraiga 0,5 ml del vial que contiene la vacuna reconstituida. Administrar por vía intramuscular.

Tenga en cuenta que es normal que una pequeña cantidad de líquido permanezca en el vial después de retirar la dosis. Deseche la porción no utilizada.

Administración

Solo para inyección intramuscular.

Después de la reconstitución, administre MENVEO inmediatamente o almacene entre 2°C y 25°C por hasta 8 horas. Agitar bien antes de usar. No congelar. Deseche la vacuna reconstituida si se ha congelado o no se ha utilizado dentro de las 8 horas.

Utilice una aguja y una jeringa estériles separadas para cada individuo. Cada dosis de MENVEO debe administrarse como una sola inyección intramuscular de 0,5 ml mL, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo en los lactantes o en el músculo deltoides (brazo superior) en niños pequeños, adolescentes y adultos. No administrar MENVEO por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica.

Esquema de dosificación

El esquema de dosificación es el siguiente:

**Vacunación primaria**

*Lactantes de 2 meses de edad:* MENVEO tiene que administrarse como una serie de cuatro dosis a los 2, 4, 6, y 12 meses de edad.

*Niños desde 7 meses hasta 23 meses de edad:* MENVEO tiene que administrarse como una serie de dos dosis con la segunda dosis administrada en el segundo año de vida y por lo menos tres meses después de la primera dosis.

*Niños desde 2 años hasta 10 años:* MENVEO se administra como una sola dosis. Para niños de 2 años a 5 años en alto riesgo continuo de enfermedad meningocócica, puede administrarse una segunda dosis 2 meses después de la primera dosis.

*Adolescentes y adultos desde 11 años hasta 55 años de edad:* MENVEO se administra como una sola dosis.

### **Vacunación de refuerzo**

*Adolescentes y adultos desde 15 hasta 55 años:* Se puede administrar una dosis única de refuerzo de MENVEO a personas que corren un riesgo continuo de enfermedad meningocócica si han transcurrido al menos 4 años desde una dosis anterior de vacuna conjugada antimeningocócica (serogrupos A, C, Y, W-135).

### **Formas Farmacéuticas y Concentración**

MENVEO es una solución para inyección intramuscular que se suministra como un componente liofilizado MenA de la vacuna conjugada a ser reconstituido con el componente acompañante líquido MenCYW-135 de la vacuna conjugada. Una dosis única, después de la reconstitución, es de 0.5 mL (Ver secciones 2.2 y 4.6)

### ***Poblaciones pediátricas***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MENVEO en niños menores de 2 meses de edad.

### ***Poblaciones Geriátricas***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MENVEO en adultos de 65 años y mayores.

## **2.3 Contraindicaciones**

La reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) después de una dosis previa de MENVEO, a cualquiera de los componentes de esta vacuna, o a cualquier otra vacuna que contenga CRM<sub>197</sub>, toxoide diftérico o meningococo, es una contraindicación para la administración de MENVEO.

## **2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### **Manejo de reacciones alérgicas agudas**

Debe estar disponible un tratamiento médico adecuado en caso de que se produzca una reacción alérgica aguda, que incluye una reacción anafiláctica, después de la administración de MENVEO.

### **Síncope**

Se ha informado síncope, que a veces dio lugar a lesión por caída asociada con movimientos de tipo convulsivo, luego de la vacunación con MENVEO. Los vacunados deben ser observados durante al menos 15 minutos después de la administración de la vacuna para prevenir y manejar las reacciones sincopales.

### Inmunocompetencia alterada

#### *Respuesta inmune reducida*

Algunas personas con inmunocompetencia alterada, incluidas algunas personas que reciben terapia inmunosupresora, pueden tener respuestas inmunes reducidas a MENVEO.

#### *Deficiencia del complemento*

Las personas con ciertas deficiencias del complemento y las personas que reciben tratamiento que inhibe la activación terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *N. meningitidis*, incluida la enfermedad invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W, incluso si desarrollan anticuerpos después de la vacunación con MENVEO (Ver sección 3.1).

### Síndrome de Guillain-Barré

Se ha informado síndrome de Guillain-Barré (SGB) con una relación temporal después de la administración de otra vacuna polisacárido conjugada tetravalente meningocócica autorizada en los Estados Unidos. La decisión del profesional de la salud para administrar MENVEO a personas con antecedentes de síndrome de GBS debe tomar en cuenta los beneficios esperados y los riesgos potenciales.

### Apnea en lactantes prematuros

Se ha observado apnea después de la vacunación intramuscular en algunos lactantes nacidos prematuramente. La decisión acerca de cuándo administrar una vacuna intramuscular, que incluye MENVEO, a un niño nacido prematuramente debe estar basada en la consideración de la condición médica individual del niño, y en los potenciales beneficios y los posibles riesgos de la vacunación.

## **2.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones**

### *Administración concomitante con otras vacunas*

No mezcle MENVEO o cualquiera de sus componentes con ninguna otra vacuna o diluyente en la misma jeringa o vial.

En dos ensayos clínicos de lactantes que iniciaron la vacunación a los 2 meses de edad, MENVEO se administró concomitantemente a los 2, 4 y 6 meses con las vacunas de rutina para lactantes: toxoide diftérico, pertussis acelular, toxoide tetánico, polio inactivada de tipos 1, 2 y 3, hepatitis B, antígenos de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib); rotavirus pentavalente y vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Para la dosis 4 administrada a los 12 meses de edad, MENVEO fue dada concomitantemente con las siguientes vacunas: neumocócica conjugada heptavalente, MMRV o MMR+V, y hepatitis A inactivada. En un ensayo clínico de lactantes de más edad (7 meses de edad o

mayores) y niños pequeños, MENVEO se administró concomitantemente con la(s) vacuna(s) MMRV o MMR+V a los 12 meses de edad. No se observó interferencia inmunológica de las vacunas administradas concomitantemente, que incluyeron la mayoría de los serotipos de la vacuna neumocócica (después de la dosis 3); no se observó ninguna interferencia inmune después de la dosis 4 para ningún serotipo de vacuna antineumocócica (ver sección 3.1).

Para los niños desde 2 años hasta 10 años, no hay datos disponibles para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de otras vacunas de la infancia cuando se administran de forma concomitante con MENVEO.

[Si Menveo debe administrarse al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.](#)

En un ensayo clínico en adolescentes, MENVEO se administró concomitantemente con las siguientes: DTPa y VPH, no se observó ninguna interferencia en la respuesta inmune meningocócica en comparación con MENVEO administrada sola. Se observaron medias geométricas más bajas de concentraciones de anticuerpos (GMCs) para anticuerpos contra los antígenos de hemaglutinina filamentosa (FHA) y pertactina de tos ferina cuando MENVEO se administró de forma concomitante con DTPa y VPH en comparación con DTPa sola (ver sección 3.1).

#### *Tratamientos inmunosupresores*

Las terapias inmunosupresoras, tales como irradiación, medicamentos antimetabolitos, agentes alquilantes, fármacos citotóxicos, y corticosteroides (cuando se utilizan en dosis mayores a las fisiológicas) pueden reducir la respuesta inmune a MENVEO (ver sección 2.4). La inmunogenicidad de MENVEO no ha sido evaluada en las personas que reciben este tipo de terapias.

## **2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

#### Resumen de riesgo

Todos los embarazos tienen un riesgo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En los EE.UU. En la población general, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

No hay estudios adecuados y bien controlados de MENVEO en mujeres embarazadas en los EE. UU. Hubo un registro de exposición durante el embarazo realizado entre 2014 y 2017 que incluyó a 82 sujetos. Los datos disponibles no sugieren un mayor riesgo de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en mujeres que recibieron MENVEO dentro de los 28 días anteriores a la concepción o durante el embarazo (ver Datos).

Se realizó un estudio de toxicidad para el desarrollo en conejas a las que se les administró 0.5 mL (en cada ocasión) de MENVEO antes del apareamiento y durante la gestación. Una dosis individual en humanos es de 0.5 mL. Este estudio no reveló efectos adversos sobre el desarrollo fetal o previo al destete (ver Datos).

### Datos

*Datos humanos:* un registro de exposición durante el embarazo (2014 a 2017) incluyó 82 embarazos con resultados conocidos con exposición dentro de los 28 días anteriores a la concepción o durante el embarazo. Se informó de aborto espontáneo en el 12.2% de los embarazos con exposición a MENVEO dentro de los 28 días anteriores a la concepción o durante el embarazo (10/82). Se notificaron defectos congénitos mayores en el 3.6% de los recién nacidos vivos cuyas madres estuvieron expuestas dentro de los 28 días anteriores a la concepción o durante el embarazo (2/55). Las tasas de aborto espontáneo y defectos congénitos mayores coincidieron con las tasas de referencia estimadas.

*Datos en animales:* En un estudio de toxicidad del desarrollo, se administró MENVEO a conejas por inyección intramuscular los días 29, 15 y 1 antes del apareamiento y en los días 7 y 20 de gestación. La dosis total fue de 0.5 mL en cada ocasión (una dosis individual en humanos es de 0.5 mL). No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo previo al destete hasta el día 29 posnatal. No se observaron variaciones o malformaciones fetales relacionadas con la vacuna.

### **Lactancia**

#### Resumen de riesgo

No se sabe si los componentes de la vacuna de MENVEO se excretan en la leche materna. No hay datos disponibles para evaluar los efectos de MENVEO en el lactante o en la producción / excreción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de MENVEO y cualquier posible efecto por MENVEO o por la afección materna subyacente adverso en el niño amamantado. En el caso de las vacunas preventivas, la afección materna subyacente es la susceptibilidad a las enfermedades que la vacuna previene.

### **2.7 Reacciones Adversas**

#### *Experiencia en ensayos clínicos*

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

#### **Estudios de vacunación primaria:**

*Niños desde 2 meses hasta 23 meses de edad:* La seguridad de MENVEO en lactantes vacunados a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad se evaluó en tres estudios clínicos multicéntricos aleatorizados llevados a cabo en los EE.UU., Australia, Canadá, Taiwán y varios países de América Latina en los que 8735 lactantes recibieron por lo menos una dosis de MENVEO y vacunas de rutina para lactantes (toxoides diftérico, pertussis acelular, toxoide tetánico, poliomielitis inactivada tipos 1, 2 y 3, hepatitis B, antígenos de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib); rotavirus pentavalente, y neumocócica conjugada heptavalente). Con 4 dosis de MENVEO, los niños pequeños recibieron concomitantemente las siguientes vacunas: neumocócica conjugada heptavalente, sarampión, parotiditis, rubéola y varicela y hepatitis A inactivada. Un total de 2864 lactantes en estos estudios recibieron solamente las vacunas de rutina para lactantes/niños pequeños. Los lactantes que recibieron MENVEO fueron



caucásicos (33%), hispanos (44%), afroamericanos (8%), asiáticos (8%) y de otros grupos raciales/étnicos (7%); 51% eran varones, con una edad media de 65.1 días (DE: 7.5 días) al momento de la primera vacunación.

Los datos de seguridad para la administración de dos dosis de MENVEO en niños entre 6 hasta 23 meses de edad están disponibles a partir de tres estudios aleatorizados realizados en los EE. UU., América Latina y Canadá, de los cuales un estudio de EE. UU. evaluó específicamente la seguridad de MENVEO administrada concomitantemente con la vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV). Los 1985 lactantes mayores y niños pequeños que recibieron dos dosis de MENVEO fueron caucásicos (49%), hispanos (32%), afroamericanos (11%), y de otros grupos raciales/étnicos (8%), 51% varones, con una edad media de 10.1 meses (de 2.0 meses).

*Niños desde 2 años hasta 10 años de edad:* La seguridad de MENVEO en niños desde 2 años hasta 10 años de edad se evaluó en cuatro ensayos clínicos realizados en América del Norte (66%), América Latina (28%) y Europa (6%) en los que 3181 pacientes recibieron MENVEO y 2116 sujetos recibieron vacunas comparativas (ya sea vacuna polisacárido meningocócica, grupos A, C, Y y W-135 combinados - Menomune, Sanofi Pasteur [N=861], o Vacuna polisacárido meningocócica (grupos A, C, Y y W-135) conjugada con toxoide diftérico - Menactra, Sanofi Pasteur [N=1255]). Los sujetos desde 2 años hasta 10 años que recibieron MENVEO fueron caucásicos (69%), hispanos (13%), afroamericanos (7%), y de otros grupos raciales/étnicos (6%), 51% varones, con una edad media de 5.2 años. La seguridad de una segunda dosis de MENVEO administrada 2 meses después de la primera dosis se estudió en 351 niños desde 2 años hasta 5 años.

*Adolescentes y Adultos:* La seguridad de MENVEO en individuos desde 11 hasta 55 años fue evaluada en cinco ensayos clínicos controlados aleatorizados en los que 6185 participantes recibieron MENVEO sola (5286 participantes), MENVEO concomitantemente con otra vacuna(s) (899 participantes), o una vacuna de comparación autorizada en EE. UU. (1966 participantes). En los ensayos concomitantes MENVEO se administró con vacunas que contenían: toxoide tetánico, toxoide diftérico y pertussis (DTPa), o DTPa con el virus del papiloma humano (VPH). La vacuna de comparación fue ya sea Menomune (209 participantes) o bien Menactra (1757 participantes). Los ensayos se realizaron en América del Norte (46%), América Latina (41%) y Europa (13%). En dos de los estudios, los sujetos recibieron vacunación concomitante con DTPa, o con DTPa más VPH. En general, los sujetos fueron caucásicos (50%), seguidos por hispanos (40%), afroamericanos (7%), y otros grupos raciales/étnicos (3%). Entre los vacunados con MENVEO, 61%, 17% y 22% estuvieron en los grupos de edad de 11 a 18 años, 19 a 34 años y de 35 a 55 años, respectivamente, con una edad media de 23.5 años (DE 12.9 años). Entre los vacunados con Menactra, 31%, 32% y 37% estuvieron en los grupos de edad de 11 a 18 años, 19 a 34 años y de 35 a 55 años, respectivamente, con una edad media de 29.2 años (DE 13.4 años). Entre los vacunados con Menomune, 100% estuvieron en el grupo de edad de 11 a 18 años, y la edad media fue de 14.2 años (DE 1.8 años).

#### **Estudio de vacunación de refuerzo**

En un ensayo multicéntrico abierto (NCT02986854)<sup>15</sup> realizado en los EE. UU., 601 sujetos desde 15 hasta 51 años de edad recibieron una dosis única de refuerzo de MENVEO 4 a 6 años después de la vacunación previa con MENVEO (n = 301; mediana de edad: 16 años) o MENACTRA (n = 300;

mediana de edad: 16 años). En los grupos de refuerzo de MENVEO, el 81% de los sujetos eran de raza blanca y el 50% eran mujeres.

En la mayoría de los ensayos, las reacciones adversas locales y sistémicas de notificación solicitada fueron controladas diariamente durante 7 días después de cada (uno o más) vacunación y registradas en una tarjeta diaria. Los participantes fueron controlados para detectar eventos adversos de notificación no solicitada que incluyeron eventos adversos que requirieron una consulta médica o visita al Servicio de Urgencias (es decir, asistidos médicamente) o que dieron lugar a la retirada de un sujeto del estudio. Entre los niños, adolescentes y adultos desde 2 años hasta 55 años, los eventos adversos médicamente significativos y los eventos adversos graves (EAG) fueron controlados durante 6 meses después de la vacunación. A través de los estudios de lactantes y niños pequeños desde 2 meses hasta 23 meses de edad, todos los eventos adversos ya sean médicamente asistidos o bien médicamente significativos fueron recolectados en el período comprendido entre la(s) dosis del lactante y las dosis del niño pequeño y durante un período de 6 meses después de la dosis de niños pequeños.

#### *Reacciones adversas de notificación solicitada en los estudios de vacunación primaria*

Las frecuencias informadas de reacciones adversas locales y sistémicas de notificación solicitada provenientes de lactantes de Estados Unidos en el mayor estudio multinacional de seguridad de MENVEO se presentan en la Tabla 1. Entre los participantes de EE. UU. en el grupo con MENVEO y de vacunas de rutina, el 51% fueron mujeres; 64% fueron de raza blanca, el 12% fueron afroamericanos, el 15% fueron hispanos, un 2% fueron asiáticos, y el 7% fueron de otros grupos raciales/étnicos.

En los lactantes que iniciaron la vacunación a los 2 meses de edad y que recibieron la serie de cuatro dosis, las reacciones adversas frecuentes de notificación solicitada ( $\geq 10\%$ ) fueron sensibilidad (24-41%) y eritema en el sitio de inyección (11-15%), irritabilidad (42-57%), somnolencia (29-50%), llanto persistente (21-41%), cambio en los hábitos alimenticios (17-23%), vómitos (5-11%) y diarrea (8-16%). Las tasas de reacciones adversas de notificación solicitada reportadas para los sujetos de 2 meses de edad y mayores que recibieron MENVEO con las vacunas de rutina a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad fueron comparables a las tasas entre los sujetos que sólo recibieron las vacunas de rutina.

**Tabla 1: Tasa de reacciones adversas de notificación solicitada informadas en lactantes de EE. UU., de 2 meses de edad y mayores, durante los 7 días después de cada vacunación con MENVEO administrada con vacunas de rutina para lactantes/ niños pequeños, o vacunas de rutina para lactantes/niños pequeños solas, a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad**  
a

	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
	MENVEO con Rutina <sup>b</sup> %	Vacunas de rutina <sup>b</sup> %	MENVEO con Rutina <sup>b</sup> %	Vacunas de rutina <sup>b</sup> %	MENVEO con Rutina <sup>b</sup> %	Vacunas de rutina <sup>b</sup> %	MENVEO con Rutina <sup>b</sup> %	Vacunas de rutina <sup>b</sup> %
<b>Reacciones adversas locales<sup>c</sup></b>	N=	N= 428	N=	N= 399	N=	N= 351-352	N=	N= 334-337

	1250-1252		1205-1207		1056-1058		1054-1055	
Sensibilidad, cualquiera	41	45	31	36	24	32	29	39
Sensibilidad, grave <sup>d</sup>	3	5	2	2	1	3	1	1
Eritema, cualquiera	11	14	12	21	14	23	15	25
Eritema, >50 mm	<1	<1	0	0	0	0	0	0
Induración, cualquiera	8	16	9	17	8	19	8	21
Induración, >50 mm	0	<1	0	0	0	0	0	0
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>	N= 1246-1251	N= 427-428	N= 1119-1202	N= 396-398	N= 1050-1057	N= 349-350	N= 1054-1056	N= 333-337
Irritabilidad, cualquiera	57	59	48	46	42	38	43	42
Irritabilidad, grave <sup>e</sup>	2	2	1	3	1	1	2	1
Somnolencia, cualquiera	50	50	37	36	30	30	29	27
Somnolencia, grave <sup>f</sup>	2	1	1	1	<1	<1	1	0
Llanto persistente, cualquiera	41	38	28	24	22	17	21	18
Llanto persistente, ≥ 3 horas	2	2	2	2	1	1	1	1
Cambio en hábitos alimenticios, cualquiera	23	24	18	17	17	13	19	16
Cambio en hábitos alimenticios, grave <sup>g</sup>	1	1	1	1	1	<1	1	0
Vómitos, cualquiera	11	9	7	6	6	4	5	4
Vómitos, grave <sup>h</sup>	<1	0	<1	0	<1	0	<1	0
Diarrea, cualquiera	16	11	11	8	8	6	13	9
Diarrea, grave <sup>i</sup>	<1	<1	<1	<1	1	<1	1	1
Erupción cutánea <sup>j</sup>	3	3	3	4	3	3	4	3
Fiebre ≥38.0°C <sup>k</sup>	3	2	4	6	7	6	9	7
Fiebre 38.0-38.9°C	3	2	4	5	7	6	6	5
Fiebre 39.0-39.9°C	0	0	1	1	<1	0	2	2
Fiebre ≥40.0°C	0	<1	0	<1	0	0	<1	0

Identificador Clinicaltrials.gov NCT00806195

N = número de sujetos que completaron la tarjeta diaria para un síntoma dado en la vacunación específica.

<sup>a</sup> Sub-población de Seguridad tal como se trató= niños de EE. UU. que recibieron al menos una dosis de la vacuna del estudio y cuyas tarjetas diarias se completaron según el protocolo y fueron devueltas al centro.

<sup>b</sup> Vacunas de rutina de lactantes/niños pequeños incluyen DTPa-IPV-Hib y la vacuna PCV7 a las dosis 1,2,3 y vacunas PCV7, MMRV y Hepatitis A en la dosis 4. Las vacunas VHB y rotavirus fueron permitidas de acuerdo a las recomendaciones del ACIP.

<sup>c</sup> Se evaluó la reactividad local de MENVEO y PCV7.

<sup>d</sup> Sensibilidad, grave = lloró cuando la extremidad inyectada se movió.

<sup>e</sup> Irritabilidad, grave = incapaz de ser consolado.

<sup>f</sup> Somnolencia, grave = duerme la mayor parte del tiempo, difícil de despertar.

<sup>g</sup> Cambio en los hábitos alimenticios, graves = pierde > 2 comidas.

<sup>h</sup> Vómitos, grave = poca/ninguna ingesta por tiempo más prolongado.

<sup>i</sup> Diarrea, grave =  $\geq 6$  deposiciones líquidas, sin consistencia sólida.

<sup>j</sup> La erupción cutánea sólo se evaluó como presente o no presente, sin una clasificación de gravedad

<sup>k</sup> Temperatura axilar

La seguridad de una segunda dosis de MENVEO administrada a los 12 meses de edad en forma concomitante con MMRV se investigó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, y controlado realizado en los EE. UU. Las tasas de reacciones adversas de notificación solicitada reportadas fueron comparables entre el grupo de administración concomitante (MENVEO con MMRV) y el grupo que recibió MMRV sola, o MENVEO sola. La frecuencia y gravedad de las reacciones locales y sistémicas de notificación solicitada en los 7 días siguientes a la vacunación a los 12 meses de edad se muestran en la Tabla 2. En los sujetos que recibieron tanto MENVEO como MMRV a los 12 meses de edad, las reacciones locales en los dos sitios de inyección se evaluaron por separado. Se recogieron las mediciones de la temperatura corporal durante 28 días después de la visita de los 12 meses de edad, cuando se administró MMRV a los vacunados. Las reacciones adversas comunes de notificación solicitada ( $\geq 10\%$ ) entre los niños que iniciaron la vacunación a los 7 meses hasta los 23 meses de edad y que recibieron la serie de dos dosis fueron sensibilidad (10-16%) y eritema en el sitio de inyección (12-15%), irritabilidad (27-40%), somnolencia (17-29%), llanto persistente (12-21%), cambio en los hábitos alimenticios (12-20%) y diarrea (10-16%). Un examen del perfil de la fiebre durante este período mostró que MENVEO administrada con MMRV no aumentó la frecuencia o la intensidad de la fiebre por encima de la observada para el grupo con MMRV solamente.

**Tabla 2: Tasas de reacciones adversas de notificación solicitada reportadas en niños pequeños de EE.UU durante 7 días después de la vacunación con MENVEO administrada a los 7-9 meses y 12 meses de edad, MENVEO administrada sola a los 7-9 meses y con MMRV a los 12 meses de edad, y MMRV administrada sola a los 12 meses de edad <sup>a</sup>**

	Grupo MENVEO		Grupo MENVEO + MMRV		Grupo MMRV
	MENVEO 7-9 meses %	MENVEO 12 meses %	MENVEO 7-9 meses %	MENVEO con MMRV 12 meses %	MMRV 12 meses %
<b>Reacciones adversas locales – MENVEO</b>	N=460-462	N=381-384	N=430-434	N= 386-387	
Sensibilidad, cualquiera	11	10	11	16	N/C
Sensibilidad, grave <sup>b</sup>	<1	<1	<1	0	N/C
Eritema, cualquiera	15	13	13	12	N/C
Eritema, >50 mm	<1	<1	0	1	N/C
Induración, cualquiera	8	8	7	8	N/C
Induración, >50 mm	<1	<1	0	1	N/C

<b>Reacciones adversas locales - MMRV</b>				N=382- 383	N=518-520
Sensibilidad, cualquiera	N/C	N/C	N/C	16	19
Sensibilidad, grave <sup>b</sup>	N/C	N/C	N/C	0	<1
Eritema, cualquiera	N/C	N/C	N/C	15	14
Eritema, >50 mm	N/C	N/C	N/C	1	<1
Induración, cualquiera	N/C	N/C	N/C	13	8
Induración, >50 mm	N/C	N/C	N/C	<1	0
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>	N=461-463	N=385-386	N=430-434	N=387- 389	N=522-524
Irritabilidad, cualquiera	40	27	37	37	44
Irritabilidad, grave <sup>c</sup>	2	2	2	1	3
Somnolencia, cualquiera	26	17	29	26	32
Somnolencia, grave <sup>d</sup>	2	1	1	1	2
Llanto persistente, cualquiera	21	12	20	19	20
Llanto persistente, ≥ 3 horas	2	1	1	1	2
Cambio en hábitos alimenticios, cualquiera	17	12	17	20	20
Cambio en hábitos alimenticios, grave <sup>e</sup>	<1	1	1	2	1
Vómitos, cualquiera	9	6	9	6	6
Vómitos, grave <sup>f</sup>	<1	<1	<1	<1	<1
Diarrea, cualquiera	16	10	15	15	20
Diarrea, grave <sup>g</sup>	2	1	<1	1	2
Erupción cutánea <sup>h</sup>	3	5	6	6	8
Fiebre ≥38.0°C <sup>i</sup>	5	5	6	9	7
Fiebre 38.0-38.9°C	3	3	5	7	7
Fiebre 39.0-39.9°C	2	2	1	1	1
Fiebre ≥40.0°C	<1	1	<1	<1	0

Identificador Clinicaltrials.gov NCT00626327

N = número de sujetos que completaron la tarjeta diaria para un síntoma dado en la vacunación específica.

<sup>a</sup> Sub-población de Seguridad tal como se trató= niños de EE. UU. que recibieron al menos una dosis de la vacuna del estudio y cuyas tarjetas diarias se completaron según el protocolo y fueron devueltas al centro.

<sup>b</sup> Sensibilidad, grave = lloró cuando la extremidad inyectada se movió.

<sup>c</sup> Irritabilidad, grave = incapaz de consolar.

<sup>d</sup> Somnolencia, grave = duerme la mayor parte del tiempo, difícil de despertar.

<sup>e</sup> Cambio en los hábitos alimenticios, graves = pierde > 2 comidas.

<sup>f</sup> Vómitos, grave = poca/ninguna ingesta por tiempo más prolongado.

<sup>g</sup> Diarrea, grave = ≥ 6 deposiciones líquidas, sin consistencia sólida.

<sup>h</sup> La erupción cutánea sólo se evaluó como presente o no presente, sin una clasificación de gravedad

<sup>i</sup> Temperatura axilar

En los ensayos clínicos de niños desde 2 años hasta 10 años, las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente (≥ 10%) entre todos los sujetos vacunados con MENVEO fueron dolor en el sitio de inyección (31%), eritema (23%), irritabilidad (18%), induración (16%), somnolencia (14%), malestar (12%), y cefalea (11%). Entre los sujetos de 11 años a 55 años, las reacciones adversas más frecuentes

( $\geq 10\%$ ) entre todos los sujetos que recibieron MENVEO fueron dolor en el sitio de inyección (41%), cefalea (30%), mialgias (18%), malestar (16%) y náuseas (10%).

Las tasas de reacciones adversas de notificación solicitada reportadas para sujetos desde 2 años hasta 5 años y desde 6 años hasta 10 años que recibieron una dosis única de MENVEO o Menactra en un ensayo controlado aleatorio, multicéntrico, realizado en los EE. UU. y Canadá se muestran en la Tabla 3. Después de una segunda dosis de MENVEO administrada a niños desde 2 años hasta 5 años, las reacciones adversas más frecuentes de notificación solicitada ( $\geq 10\%$ ) fueron dolor en el sitio de inyección (28%), eritema (22%), irritabilidad (16%), induración (13%), y somnolencia (12%). Las reacciones adversas de notificación solicitada de un estudio multicéntrico separado, controlado, aleatorizado, llevado a cabo en los EE. UU. en adolescentes y adultos se proporcionan en las Tablas 4 y 5, respectivamente. En ninguno de los estudios se administraron vacunas concomitantemente con las vacunas del estudio.

**Tabla 3: Tasas de reacciones adversas de notificación solicitada dentro de los 7 días después de una vacunación única en niños desde 2 años hasta 5 años y desde 6 años hasta 10 años**

Participantes desde 2 hasta 5 años						
	MENVEO N = 693 %			Menactra N = 684 %		
	Cualquiera	Moderado	Grave	Cualquiera	Moderado	Grave
<b>Reacciones Adversas Locales</b>						
Dolor en sitio de inyección <sup>a</sup>	33	6	1	35	8	0.4
Eritema <sup>b</sup>	27	5	1	25	3	0.3
Induración <sup>b</sup>	18	2	0.4	18	2	0.3
<b>Reacciones Adversas Sistémicas <sup>e</sup></b>						
Irritabilidad <sup>a</sup>	21	6	1	22	7	1
Somnolencia <sup>a</sup>	16	3	1	18	5	1
Cambio en la alimentación <sup>a</sup>	9	2	1	10	2	0.3
Diarrea <sup>a</sup>	7	1	0.1	8	1	0
Cefalea <sup>a</sup>	5	1	0	6	1	0.3
Erupción cutánea <sup>c</sup>	4	-	-	5	-	-
Artralgia <sup>a</sup>	3	1	0.1	4	1	0
Vómitos <sup>a</sup>	3	1	0.1	3	1	0
Fiebre <sup>d</sup>	2	0.4	0	2	0.3	0
Participantes desde 6 hasta 10 años						
	MENVEO N = 582 %			Menactra N = 571 %		
	Cualquiera	Moderado	Grave	Cualquiera	Moderado	Grave

	Cualquiera	Moderado	Grave	Cualquiera	Moderado	Grave
<b>Reacciones Adversas Locales</b>						
Dolor en sitio de inyección <sup>a</sup>	39	8	1	45	10	2
Eritema <sup>b</sup>	28	5	1	22	2	0.2
Induración <sup>b</sup>	17	2	0.3	13	2	0
<b>Reacciones Adversas Sistémicas <sup>e</sup></b>						
Cefalea <sup>a</sup>	18	3	1	13	2	1
Malestar <sup>a</sup>	14	3	1	11	3	1
Mialgia <sup>a</sup>	10	2	1	10	2	1
Náuseas <sup>a</sup>	8	2	1	6	2	0.4
Artralgia <sup>a</sup>	6	1	0	4	1	0.4
Escalofríos <sup>a</sup>	5	1	0	5	1	0.4
Erupción cutánea <sup>c</sup>	5	-	-	3	-	-
Fiebre <sup>d</sup>	2	1	0	2	0	0.4

Identificador Clinicaltrials.gov NCT00616421

<sup>a</sup> Moderada: Alguna limitación en la actividad diaria normal, Grave: no puede realizar la actividad diaria normal.

<sup>b</sup> Moderado:  $\geq 50$ -100 mm, Grave:  $>100$  mm.

<sup>c</sup> La erupción cutánea sólo se evaluó como presente o no presente, sin una clasificación de la gravedad.

<sup>d</sup> Graduación de fiebre: Cualquiera:  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , moderada: 39 a  $39.9^{\circ}\text{C}$ , grave:  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ . Los padres reportaron el uso de medicamentos antipiréticos para tratar o prevenir los síntomas en 11% y 13% de los sujetos desde 2 hasta 5 años, 9% y 10% de los sujetos desde 6 hasta 10 años para MENVEO y Menactra, respectivamente.

<sup>e</sup> Diferentes reacciones sistémicas fueron de notificación solicitada en diferentes grupos de edad.

**Tabla 4: Tasas de reacciones adversas de notificación solicitada dentro de los 7 días siguientes a la vacunación en individuos desde 11 a años hasta 18 años**

Reacción	MENVEO N = 1631 %			Menactra N=539 %		
	Cualquiera	Moderado	Grave	Cualquiera	Moderado	Grave
<b>Local</b>						
Dolor en sitio de inyección <sup>a</sup>	44	9	1	53	11	1
Eritema <sup>b</sup>	15	2	0.4	16	1	0
Induración <sup>b</sup>	12	2	0.2	11	1	0
<b>Sistémico</b>						
Cefalea <sup>a</sup>	29	8	2	28	7	1
Mialgia <sup>a</sup>	19	4	1	18	5	0.4
Nausea <sup>a</sup>	12	3	1	9	2	1
Malestar <sup>a</sup>	11	3	1	12	5	1
Escalofríos <sup>a</sup>	8	2	1	7	1	0.2

Artralgia <sup>a</sup>	8	2	0.4	6	1	0
Erupción cutánea <sup>c</sup>	3	-	-	3	-	-
Fiebre <sup>d</sup>	1	0.4	0	1	0	0

Clinicaltrials.gov identificador NCT00450437

<sup>a</sup> Moderada: Alguna limitación en la actividad diaria normal, Grave: no puede realizar la actividad diaria normal.

<sup>b</sup> Moderado:  $\geq 50$ -100 mm, Grave:  $>100$  mm.

<sup>c</sup> La erupción cutánea sólo se evaluó como presente o no presente, sin una clasificación de la gravedad.

<sup>d</sup> Graduación de fiebre: Cualquiera:  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , moderada: 39 a  $39.9^{\circ}\text{C}$ , grave:  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ .

**Tabla 5: Tasas de reacciones adversas de notificación solicitada dentro de los 7 días siguientes a la vacunación en individuos desde 19 años hasta 55 años**

Reacción	MENVEO N=1018 %			Menactra N= 336 %		
	Cualquiera	Moderado	Grave	Cualquiera	Moderado	Grave
Local						
Dolor en el sitio de inyección <sup>a</sup>	38	7	0.3	41	6	0
Eritema <sup>b</sup>	16	2	1	12	1	0
Induración <sup>b</sup>	13	1	0.4	9	0.3	0
Sistémico						
Cefalea <sup>a</sup>	25	7	2	25	7	1
Mialgia <sup>a</sup>	14	4	0.5	15	3	1
Malestar <sup>a</sup>	10	3	1	10	2	1
Nausea <sup>a</sup>	7	2	0.4	5	1	0.3
Artralgia <sup>a</sup>	6	2	0.4	6	1	1
Escalofríos <sup>a</sup>	4	1	0.1	4	1	0
Erupción cutánea <sup>c</sup>	2	-	-	1	-	-
Fiebre <sup>d</sup>	1	0.3	0	1	0.3	0

Clinicaltrials.gov identificador NCT00450437

<sup>a</sup> Moderada: Alguna limitación en la actividad diaria normal, Grave: no puede realizar la actividad diaria normal.

<sup>b</sup> Moderado:  $\geq 50$ -100 mm, Grave:  $>100$  mm.

<sup>c</sup> La erupción cutánea sólo se evaluó como presente o no presente, sin una clasificación de la gravedad.

<sup>d</sup> Graduación de fiebre: Cualquiera:  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , moderada: 39 a  $39.9^{\circ}\text{C}$ , grave:  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ .

### **Reacciones adversas solicitadas en el estudio de vacunación de refuerzo (adolescentes y adultos)**

Se realizó un ensayo clínico multicéntrico abierto (NCT02986854)<sup>15</sup> en los EE. UU. en sujetos desde 15 hasta 55 años de edad [ver Estudios clínicos (3.1)]. La metodología para evaluar las reacciones adversas solicitadas, los eventos adversos no solicitados y los eventos adversos graves después de una dosis de refuerzo de MENVEO fue similar a los estudios de vacunación primaria. Las reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas más comunes dentro de los 7 días posteriores a la vacunación fueron dolor en el sitio de la inyección (36%) y fatiga (38%), respectivamente.

### **Reacciones adversas de notificación solicitada luego de la administración concomitante de vacunas**



La seguridad de la serie de 4 dosis de MENVEO administrada concomitantemente con las vacunas de rutina para lactantes y niños pequeños autorizada en EE. UU. se evaluó en un ensayo fundamental. La seguridad de una serie de 2 dosis de MENVEO iniciada a los 7-9 meses de edad, con la segunda dosis administrada a los 12 meses de edad concomitantemente con la vacuna MMRV autorizada en EE. UU., se evaluó en un ensayo fundamental. Las tasas de reacciones adversas solicitadas que se produjeron 7 días después de la vacunación se muestran en las Tablas 1 y 2, respectivamente. No hubo un aumento significativo en las tasas de las reacciones de notificación solicitada ya sea sistémicas o locales observadas en los vacunados de las vacunas de rutina de la infancia cuando fueron vacunados concomitantemente con MENVEO (ver sección 2.5).

La seguridad de MENVEO administrada concomitantemente con DTPa y VPH se evaluó en un estudio de centro único realizado en Costa Rica. Se notificaron reacciones adversas locales y sistémicas de notificación solicitada como se señaló anteriormente. En este estudio, sujetos de 11 a 18 años recibieron MENVEO concomitantemente con DTPa y VPH (N = 540), o MENVEO seguida un mes más tarde por DTPa y luego un mes más tarde por VPH (N = 541), o DTPa seguida un mes después por MENVEO y luego un mes más tarde por VPH (N = 539). Algunas reacciones adversas sistémicas de notificación solicitada fueron más frecuentes en el grupo que recibió MENVEO, DTPa y VPH concomitantemente, (cefalea 40%, malestar 25%, mialgia 27%, y artralgias 17%) en comparación con el grupo que recibió primero MENVEO sola (cefalea 36%, malestar 20%, mialgia 19%, y artralgias 11%). Entre los que se administró MENVEO sola (un mes antes de DTPa), 36% reportaron cefalea, el 20% malestar, y el 16% mialgia. Entre los que se administró MENVEO un mes después de DTPa, 27% refirieron cefalea, 18% malestar general, y 16% mialgia.

#### ***Eventos adversos serios en todos los estudios de seguridad***

Los eventos adversos serios en los sujetos que recibieron una serie de cuatro dosis de MENVEO a los 2, 4, 6 y 12 meses se evaluaron en tres estudios clínicos multicéntricos aleatorizados. En los 2 estudios controlados, las proporciones de lactantes asignados al azar a recibir la serie de cuatro dosis de MENVEO de forma concomitante con las vacunas de rutina y los lactantes que recibieron vacunas de rutina solamente que informaron eventos adversos serios durante diferentes períodos de estudio fueron, respectivamente: a) 2.7% y 2.2%, durante la serie de lactantes; b) 2.5% y 2.5%, entre la serie de lactantes y la dosis de niños pequeños; c) 0.3% y 0.3%, en el mes siguiente a la dosis de niños pequeños; y d) 1.6% y 2.2%, durante los 6 meses del período de seguimiento después de la última dosis. En el tercer estudio, que fue controlada hasta la dosis de niños pequeños, las proporciones de lactantes aleatorizados a los regímenes de dosificación que incluían recibir cuatro dosis de MENVEO concomitantemente con las vacunas de rutina a los 2, 4, 6 y 12 meses y lactantes que recibieron vacunas de rutina solas que informaron eventos adversos serios durante diferentes períodos de estudio fueron, respectivamente: a) 3.5% y 3.6%, durante la serie de lactante; y b) 2.8% y 3.3%, entre la serie de lactante y la dosis de niños pequeños; y c) 0.5% y 0.7%, en el mes siguiente a la dosis de niños pequeños. En el mismo estudio, el 1.9% de los lactantes aleatorizados a recibir la serie de cuatro dosis de MENVEO de forma concomitante con las vacunas de rutina informaron eventos adversos serios durante los 6 meses de seguimiento después de la dosis de niños pequeños. Los eventos adversos serios más frecuentes en estos tres estudios fueron sibilancias, neumonía, gastroenteritis y convulsiones, y la mayoría se produjeron con la frecuencia más alta después de la serie de lactantes.

En un estudio de lactantes mayores aleatorizados a recibir la serie de dos dosis de MENVEO de forma concomitante con MMRV a los 12 meses de edad, las tasas de eventos adversos serios durante el estudio, que incluye el período de seguimiento de 6 meses después de la última dosis, fueron 3.6 % y 3.8%, para los grupos con MENVEO con MMRV y MENVEO solamente, respectivamente. Los lactantes que recibieron MMRV sola, que tuvieron un período más corto de participación en el estudio, ya que se inscribieron a los 12 meses de edad, tuvieron una menor tasa de eventos adversos serios (1.5%). Entre 1597 sujetos de estudio, incluidos en la población de seguridad, los eventos adversos serios más frecuentemente notificados en todas las ramas combinadas del estudio fueron deshidratación (0.4%) y gastroenteritis (0.3%). A través de los estudios presentados de individuos desde 2 hasta 23 meses de edad, dentro de los 28 días de la vacunación, se reportaron dos muertes en los grupos de tratamiento con MENVEO (un caso de muerte súbita y un caso de sepsis), mientras que no se reportaron muertes en el grupo de control. Ninguna de las muertes se evaluó como relacionada con la vacunación. Entre los sujetos con inicio de los síntomas dentro de los 42 días de la vacunación (días 12, 25, 29), 3/12049 [0.02%, CI del 95%: (0.01%, 0.07%)] vacunados con MENVEO y 0/2877 [0%, IC 95%: (0%, 0.13%)] inyectados con control fueron diagnosticados con la enfermedad de Kawasaki. Se observó un caso de encefalomiелitis diseminada aguda con inicio de los síntomas 29 días después de la dosis 4 en un participante que recibió MENVEO coadministrada con las vacunas de rutina de la infancia en EE. UU. a los 12 meses de edad (que incluyó vacunas MMR y varicela).

La información sobre eventos adversos serios en los sujetos desde 2 años hasta 10 años se derivó de 3 ensayos clínicos aleatorizados, controlados. El seguimiento de seguridad varió de 6 meses a 12 meses e incluyó 2883 sujetos a los que se administró MENVEO. Se produjeron eventos adversos serios reportados durante los períodos de seguimiento de seguridad en 21/2883 (0.7%) de los sujetos con MENVEO, en 7/1.255 (0.6%) de los sujetos con Menactra, y 2/861 (0.2%) de los sujetos con Menomune. En los sujetos que recibieron una o dos dosis de MENVEO, hubo 6 pacientes con neumonía, 3 sujetos con apendicitis y 2 sujetos con deshidratación; todos los demás eventos reportados se produjeron en un sujeto. Entre los 1.255 sujetos en los que se administró una dosis única de Menactra y entre los 861 sujetos que recibieron Menomune, no se informó que se produjeran eventos en más de un sujeto. Los eventos adversos serios que se produjeron dentro de los primeros 30 días después de la administración de cada vacuna fueron los siguientes: MENVEO (6/2883 [0.2%]) - apendicitis, neumonía, infección estafilocócica, deshidratación, convulsiones febriles, y convulsión tónica; Menactra (1/1255 [0.1%]) - hernia inguinal; Menomune (2/861 [0.2%]) - dolor abdominal, neumonía lobar. En un estudio de apoyo, 298 sujetos recibieron una o dos dosis de MENVEO y 22 (7%) presentaron eventos adversos serios durante un período de seguimiento de 13 meses que incluyó 13 sujetos con varicela y 2 sujetos con laringitis. Todos los demás eventos reportados se produjeron en un sujeto. Durante los 30 días después de la vacunación en este estudio, se informó de una lesión en la extremidad y un caso de varicela.

La información sobre eventos adversos serios en sujetos desde 11 años hasta 55 años se derivó de 5 ensayos clínicos aleatorizados, controlados. Los eventos adversos serios notificados se produjeron dentro de los 6 meses de la vacunación en 40/6185 (0.6%) de los sujetos con MENVEO, 13/1757 (0.7%) de los sujetos con Menactra, y 5/209 (2.4%) de los sujetos con Menomune. Durante los 6 meses siguientes a la vacunación, los eventos adversos serios reportados por más de un sujeto fueron los siguientes: MENVEO - apendicitis (3 sujetos), accidente de tráfico (3 sujetos), e intento de suicidio (5 sujetos); Menactra - protrusión del disco intervertebral (2 sujetos); Menomune - ninguno. Los eventos adversos serios que se produjeron dentro de los 30 días de la vacunación fueron reportados para 7 de

6.185 (0.1%) pacientes en el grupo MENVEO, 4 de 1757 (0.2%) pacientes en el grupo Menactra, y por ninguno de 209 sujetos en el grupo Menomune. Los eventos ocurridos durante los primeros 30 días posteriores a la inmunización con MENVEO fueron: conducto onfalomesentérico remanente; síndrome de Cushing; hepatitis viral; enfermedad inflamatoria pélvica; sobredosis intencional de múltiples fármacos; convulsión parcial simple; y depresión suicida. Los eventos que se produjeron durante los primeros 30 días después de la inmunización con Menactra fueron: herpes zoster; caídas; protrusión del disco intervertebral; y angioedema.

#### *Experiencia posterior a la comercialización*

Además de los informes de los ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de MENVEO. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la vacuna.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: linfadenopatía local.

Trastornos auditivos y del laberinto: trastornos de audición, dolor de oído, vértigo, trastorno vestibular.

Trastornos oculares: Ptosis palpebral.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: prurito, dolor, eritema, inflamación y edema en el sitio de inyección, incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, fatiga, malestar, pirexia.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.

Infecciones e infestaciones: celulitis en el sitio de vacunación.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Caídas, lesión en la cabeza.

Estudios complementarios: Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de la temperatura corporal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor óseo.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, síncope, convulsiones tónicas, cefalea, paresia facial, trastorno del equilibrio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor orofaríngeo.

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

#### *Estudio de seguridad observacional posterior a la comercialización*

En un estudio de seguridad observacional posterior a la comercialización realizado en una organización de mantenimiento de la salud de los EE.UU., se utilizaron datos de registros de salud electrónicos de 48899 personas de 11 a 21 años para evaluar eventos de interés preespecificados después de la vacunación con MENVEO. Utilizando un método de series de casos autocontrolados, la parálisis de Bell mostró un aumento estadísticamente significativo del riesgo en el período de 1 a 84 días después de la vacunación en comparación con el período de control, con una incidencia relativa global ajustada de 2.9 (IC 95%: 1.1-7.5). Entre los 8 casos reportados de parálisis de Bell, 6 casos ocurrieron en personas

que recibieron MENVEO concomitantemente con una o más de las siguientes vacunas: vacuna Tdap, VPH e Influenza. Todos los casos de parálisis de Bell informados se resolvieron.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al correo [farmacovigilancia.peru@gsk.com](mailto:farmacovigilancia.peru@gsk.com).

### **3. Propiedades Farmacológicas**

#### **3.1. Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo Farmacoterapéutico: vacunas, vacunas contra el meningococo, código ATC: J07AH08.

#### Mecanismo de acción

*Neisseria meningitidis* es un diplococo gram-negativo que causa enfermedades invasivas potencialmente mortales, tales como la meningitis y la sepsis. A nivel mundial, 5 serogrupos A, B, C, Y y W-135 causan casi todas las infecciones meningocócicas invasivas. La presencia de anticuerpos bactericidas en suero protege contra la enfermedad meningocócica invasiva. La vacunación con MENVEO conduce a la producción de anticuerpos bactericidas dirigidos contra los polisacáridos capsulares de los serogrupos A, C, Y y W-135.

#### Toxicología Preclínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad.

MENVEO no se ha evaluado para potencial cancerígeno o mutágeno, o para deterioro de la fertilidad masculina en animales. La vacunación de conejas hembras con MENVEO no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad (ver sección 2.6).

#### Estudios Clínicos

Para todos los grupos de edad, la eficacia se ha inferido a partir de la medición de anticuerpos anti capsulares específicos de serogrupo con actividad bactericida utilizando suero humano combinado que carecía de actividad bactericida como fuente exógena de complemento (hSBA).

#### **Estudios de vacunación primaria**

En ausencia de una vacuna autorizada de comparación para su uso en lactantes, el criterio de valoración pre-especificado para la eficacia de MENVEO en lactantes de EE.UU que recibieron una serie de cuatro dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad fue la proporción de sujetos que lograron un hSBA  $\geq 1:8$ , siendo el límite inferior del IC del 95% bilateral para la estimación puntual  $\geq 80\%$  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 eficacia de MENVEO en sujetos desde 2 años hasta 55 años se evaluó mediante la comparación de las respuestas de hSBA a la inmunización con MENVEO con aquellas después de la inmunización con la vacuna conjugada tetravalente antimeningocócica autorizada Menactra.

El criterio de valoración de eficacia primario fue la respuesta serológica de hSBA a cada serogrupo 28 días después de la vacunación. La respuesta serológica se definió como: a) hSBA  $\geq 1: 8$  después de la vacunación para los sujetos con un hSBA al inicio del estudio  $< 1: 4$ ; o, b) títulos al menos 4 veces mayores que los del inicio del estudio para sujetos con un hSBA pre-vacunación  $\geq 1: 4$ . Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de sujetos con hSBA  $\geq 1: 8$  tras la vacunación y la media geométrica de títulos de hSBA (GMT) para cada serogrupo. En un grupo separado de niños desde 2 años hasta 5 años aleatorizados para recibir dos dosis de MENVEO administradas con dos meses de separación, se determinaron la tasa de respuesta serológica, la proporción con hSBA  $\geq 1: 8$  después de la vacunación y GMT para cada serogrupo.

*Inmunogenicidad en lactantes/ Niños desde 2 meses hasta 12 meses de edad.*

La eficacia de MENVEO en lactantes se evaluó en un estudio controlado, aleatorizado, multicéntrico. Entre los sujetos MENVEO que se incluyeron en el análisis según protocolo, la edad media a la inscripción fue de 65 días; 51% eran hombres; 67% eran de raza blanca, el 6% eran afroamericanos, el 15% eran hispanos, un 2% eran asiáticos, y el 9% se indicó como otros grupos raciales/étnicos. Se cumplieron los criterios predefinidos para inmunogenicidad para los cuatro serogrupos A, C, W-135 e Y a un mes tras la finalización de una serie de cuatro dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad (Tabla 6). El porcentaje de sujetos con hSBA  $\geq 1: 8$  a los 7 meses fue del 94% al 98% para los serogrupos C, W-135 e Y y el 76% para el serogrupo A.

**Tabla 6: Respuestas de anticuerpos bactericidas después de la administración de MENVEO con vacunas de rutina para lactantes/niños pequeños a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad**

Serogrupo		Después de la 3ª dosis	Después de la 4ª dosis
A		<b>N=202</b>	<b>N=168</b>
	% $\geq 1:8$ IC del 95%	76 (69, 81)	89 (83 <sup>a</sup> , 93)
	GMT IC del 95%	21 (17, 26)	54 (44, 67)
C		<b>N=199</b>	<b>N=156</b>
	% $\geq 1:8$ IC del 95%	94 (90, 97)	95 (90 <sup>a</sup> , 98)
	GMT IC del 95%	74 (62, 87)	135 (107, 171)

<b>W-135</b>		<b>N=194</b>	<b>N=153</b>
	% $\geq$ 1:8 IC del 95%	98 (95, 99)	97 (93 <sup>a</sup> , 99)
	GMT IC del 95%	79 (67, 92)	215 (167, 227)
<b>Y</b>		<b>N=188</b>	<b>N=153</b>
	% $\geq$ 1:8 IC del 95%	94 (89, 97)	96 (92 <sup>a</sup> , 99)
	GMT IC del 95%	51 (43, 61)	185 (148, 233)

Identificador Clinicaltrials.gov NCT01000311

%  $\geq$ 1: 8 = proporción de sujetos con hSBA  $\geq$  1: 8 contra un serogrupo determinado; IC = intervalo de confianza; GMT = media geométrica del título de anticuerpos; N = número de niños elegibles para su inclusión en la población de inmunogenicidad según protocolo para quienes los resultados serológicos estuvieron disponibles para las evaluaciones después de la dosis 3 y después de la dosis 4.

Ensayo bactericida en suero con la fuente exógena de complemento humano (hSBA).

<sup>a</sup> criterios predefinidos para la adecuación de la respuesta inmune se cumplieron (LL del IC del 95% > 80% para el serogrupo A y > 85% para los serogrupos C, W e Y).

La eficacia de dos dosis de MENVEO dadas a los 7-9 meses y a los 12 meses de edad se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado realizado en los EE. UU. Este estudio también investigó la administración concomitante de MENVEO y MMRV. La población según protocolo para evaluar la respuesta a dos dosis de MENVEO consistió en 386 sujetos. Entre los sujetos que completaron el análisis según protocolo, su edad media al inicio del estudio fue de 8.5 meses (DE 0,8 meses); 50% fueron hombres; 61% fueron de raza blanca, el 15% fueron hispanos, 10% fueron afroamericanos, el 4% fueron asiáticos, y el 10% fueron señalados como de otros grupos raciales/étnicos. Entre la población según protocolo, después que se administró MENVEO a los 7-9 y a los 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).

#### *Inmunogenicidad en niños desde 2 años hasta 10 años de edad.*

La eficacia en sujetos desde 2 años hasta 10 años se evaluó en un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo que comparó las respuestas de hSBA tras una dosis de MENVEO o Menactra. El estudio se llevó a cabo en los EE. UU. y Canadá, y se estratificó por edad (2 años hasta 5 años y 6 años hasta 10 años). La población según protocolo evaluada después de una sola dosis de la vacuna consistió en 1170 sujetos que recibieron MENVEO y 1161 que recibieron Menactra (véase la Tabla 7) e incluyó los resultados serológicos de 89% a 95% de los sujetos, dependiendo del serogrupo y el grupo de edad. Los datos demográficos de los 616 y 619 sujetos desde 2 hasta 5 años para MENVEO y Menactra fueron los siguientes: edad media de 3.6 años (DE 1.1) frente a 3.6 años (DE 1.1); 51%

frente a 52% hombres; 62% frente a 62% caucásicos, 14% frente a 13% hispanos, 12% frente a 13% americanos africanos, 6% frente a 4%, y 7% frente a 8% de otros grupos raciales/étnicos, respectivamente. Los datos demográficos de los 554 y 542 sujetos según protocolo desde 6 hasta 10 años para MENVEO y Menactra fueron los siguientes: edad media de 7.9 años (DE 1.4) frente a 8.1 años (DE 1.4); 52% frente a 56% hombres; 66% vs 66% caucásicos, 14% frente a 14% americanos africanos, 7% frente a 7% de hispanos, 5% frente a 6% asiáticos, y 8% frente a 8% de otros grupos raciales/étnicos. En un grupo separado de niños desde 2 años hasta 5 años distribuidos aleatoriamente para recibir dos dosis de MENVEO administradas cada dos meses, la población según protocolo evaluada después de dos dosis de MENVEO consistió de 297 sujetos e incluyeron los resultados serológicos de 96-99% de los sujetos, dependiendo del serogrupo.

En los participantes del estudio desde 2 años hasta 5 años y desde 6 años hasta 10 años, la no inferioridad de MENVEO respecto a Menactra para la proporción de sujetos con una respuesta serológica se demostró para los serogrupos C, W-135 e Y, pero no para el serogrupo A (Tabla 7).

**Tabla 7: Comparación de respuestas de anticuerpos bactericidas<sup>a</sup> para MENVEO y Menactra 28 días después de la vacunación de sujetos desde 2 años hasta 5 años y desde 6 años hasta 10 años**

Criterio de valoración por serogrupo	2-5 años			6-10 años		
	MENVEO (IC del 95%)	Menactra (IC del 95%)	Diferencia porcentual (MENVEO – Menactra) o razón GMT (MENVEO/Menactra) (IC del 95%)	MENVEO (IC del 95%)	Menactra (IC del 95%)	Diferencia porcentual (MENVEO – Menactra) o razón GMT (MENVEO/Menactra) (IC del 95%)
<b>A</b>	N=606	N=611		N=551	N=541	
% de respuesta serológica <sup>b</sup>	72 (68, 75)	77 (73, 80)	-5 (-10, -0) <sup>c</sup>	77 (73, 80)	83 (79, 86)	-6 (-11, -1) <sup>c</sup>
% > 1:8	72 (68, 75)	78 (74, 81)	-6 (-11, -1)	77 (74, 81)	83 (80, 86)	-6 (-11, -1)
GMT	26 (22, 30)	25 (21, 29)	1.04 (0.86; 1.27)	35 (29, 42)	35 (29, 41)	1.01 (0.83; 1,24)
<b>C</b>	N=607	N=615		N=554	N=539	
% de respuesta serológica <sup>b</sup>	60 (56, 64)	56 (52, 60)	4 (-2, 9) <sup>d</sup>	63 (59, 67)	57 (53, 62)	6 (0, 11) <sup>d</sup>
% > 1:8	68 (64, 72)	64 (60, 68)	4 (-1, 10)	77 (73, 80)	74 (70, 77)	3 (-2, 8)
GMT	18 (15, 20)	13 (11, 15)	1,33 (1.11; 1.6)	36 (29, 45)	27 (21, 33)	1,36 (1.06; 1.73)
<b>W-135</b>	N=594	N=605		N=542	N=533	

% de respuesta serológica <sup>b</sup>	72 (68, 75)	58 (54, 62)	14 (9, 19) <sup>d</sup>	57 (53, 61)	44 (40, 49)	13 (7, 18) <sup>d</sup>
% > 1:8	90 (87, 92)	75 (71, 78)	15 (11, 19)	91 (88, 93)	84 (81, 87)	7 (3, 11)
GMT	43 (38, 50)	21 (19, 25)	2,02 (1,71; 2,39)	61 (52, 72)	35 (30, 42)	1.72 (1.44; 2.06)
<b>Y</b>	N=593	N=600		N=545	N=539	
% de respuesta serológica <sup>b</sup>	66 (62, 70)	45 (41, 49)	21 (16, 27) <sup>d</sup>	58 (54, 62)	39 (35, 44)	19 (13, 24) <sup>d</sup>
% > 1:8	76 (72, 79)	57 (53, 61)	19 (14, 24)	79 (76, 83)	63 (59, 67)	16 (11, 21)
GMT	24 (20, 28)	10 (8.68, 12)	2.36 (1.95; 2.85)	34 (28, 41)	14 (12, 17)	2.41 (1.95; 2.97)

Identificador Clinicaltrials.gov NCT00616421

<sup>a</sup> Ensayo Bactericida del Suero con fuente exógena de complemento humano (hSBA).

<sup>b</sup> La respuesta serológica se definió como: sujetos con un hSBA pre- vacunación <1: 4; un título después de la vacunación > 1: 8 y entre sujetos con un hSBA pre- vacunación  $\geq$ 1: 4, un título después de la vacunación al menos 4 veces mayor que el del inicio del estudio.

<sup>c</sup> Criterio de no inferioridad no cumplido (el límite inferior del IC del 95 % bilateral  $\leq$  -10% para las diferencias de grupos de vacuna)

<sup>d</sup> Criterio de no inferioridad cumplido (el límite inferior del IC del 95 % bilateral > -10% para las diferencias de grupo de vacuna [MENVEO menos Menactra]).

En 297 sujetos según protocolo desde 2 años hasta 5 años observados 1 mes después de la segunda dosis de MENVEO, las proporciones de sujetos con respuesta serológica (IC del 95%) 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  $\geq$ 1: 8 (IC del 95%) fueron del 91% (88-94), 99% (97 a 100), 99% (98 a 100), y el 98% (95-99) para los serogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. Los GMTs de hSBA (IC del 95%) para este grupo fueron 64 (51-81), 144 (118 a 177), 132 (111-157), y 102 (82-126) para los serogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente.

#### Inmunogenicidad en adolescentes desde 11 hasta 18 años de edad

La eficacia en sujetos desde 11 hasta 55 años se evaluó en un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado con activo que comparó las respuestas de hSBA tras una dosis de MENVEO o Menactra. El estudio se llevó a cabo en los EE. UU. y se estratificó por edad (desde 11 hasta 18 años y desde 19 hasta 55 años). Este estudio inscribió a 3539 participantes, que fueron asignados al azar para recibir una dosis de MENVEO (N = 2663) o Menactra (N = 876). Entre los sujetos que completaron la evaluación de inmunogenicidad según el protocolo (N = 3393, Menveo = 2549, Menactra = 844), los datos demográficos de los sujetos para Menveo y Menactra respectivamente fueron los siguientes: edad media de 23.9 (DE 13.6) frente a 23.7 (DE 13.7) , 42% frente a 42% de hombres, 79% frente a 78% de caucásicos, 8% frente a 9% de afroamericanos, 7% frente a 7% de hispanos, 3% frente a 3% de



asiáticos, 2% frente al 3% de otros grupos raciales/étnicos. La inmunogenicidad para cada serogrupo se evaluó en un subgrupo de participantes en el estudio (ver Tablas 8 y 9).

En los participantes del estudio desde 11 hasta 18 años, se demostró la no inferioridad de MENVEO respecto a Menactra para los cuatro serogrupos para la proporción de sujetos con una respuesta serológica (Tabla 8).

**Tabla 8: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas<sup>a</sup> a Menveo y Menactra 28 días después de la vacunación de los sujetos desde 11 hasta 18 años**

Criterio de valoración por serogrupo	Respuesta de anticuerpos bactericidas <sup>†</sup>		Comparación de MENVEO y Menactra	
	MENVEO (IC del 95%)	Menactra (IC del 95%)	MENVEO / Menactra (IC del 95%)	MENVEO menos Menactra (IC del 95%)
<b>A</b>	N=1075	N=359		
% de respuesta serológica <sup>b</sup>	75 (72, 77)	66 (61, 71)		8 (3, 14) <sup>c</sup>
% > 1:8	75 (73, 78)	67 (62, 72)	-	8 (3, 14)
GMT	29 (24, 35)	18 (14, 23)	1.63 (1.31; 2.02)	-
<b>C</b>	N=1396	N=460		
% de respuesta serológica <sup>b</sup>	76 (73, 78)	73 (69, 77)		2 (-2, 7) <sup>c</sup>
% > 1:8	85 (83, 87)	85 (81, 88)	-	0 (-4, 4)
GMT	50 (39, 65)	41 (30, 55)	1.22 (0.97; 1.55)	-
<b>W-135</b>	N=1024	N=288		
% de respuesta serológica <sup>b</sup>	75 (72, 77)	63 (57, 68)		12 (6, 18) <sup>c</sup>
% > 1:8	96 (95, 97)	88 (84, 92)	-	8 (4, 12)
GMT	87 (74, 102)	44 (35, 54)	2.00 (1.66; 2.42)	-
<b>Y</b>	N=1036	N=294		
% de respuesta serológica <sup>b</sup>	68 (65, 71)	41 (35, 47)		27 (20, 33) <sup>c</sup>
% > 1:8	88 (85, 90)	69 (63, 74)	-	19 (14, 25)
GMT	51 (42, 61)	18 (14, 23)	2,82 (2.26; 3.52)	-

Identificador Clinicaltrials.gov NCT00450437

<sup>a</sup> Ensayo Bactericida del Suero con fuente exógena de complemento humano (hSBA).

<sup>b</sup> La respuesta serológica se definió como: a) hSBA después de la vacunación > 1: 8 para los sujetos con un hSBA pre-vacunación <1:4; o, b) títulos al menos 4 veces mayores que los del inicio del estudio para sujetos con un hSBA pre-vacunación ≥1: 4.

<sup>c</sup> Criterio de no inferioridad para el criterio de valoración principal cumplido (el límite inferior del IC del 95 % bilateral > -10% para las diferencias de grupos de vacuna [MENVEO menos Menactra]).

### Inmunogenicidad en adultos desde 19 años hasta 55 años de edad

El estudio en sujetos desde 11 hasta 55 años fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado por activo llevado a cabo en los EE. UU. y estratificado por edad (desde 11 hasta 18 años y desde 19 hasta 55 años), como se describió anteriormente.

En los participantes del estudio desde 19 hasta 55 años, se demostró la no inferioridad de MENVEO respecto a Menactra para los cuatro serogrupos para la proporción de sujetos con una respuesta serológica (Tabla 9).

**Tabla 9: Comparación de las respuestas de anticuerpos bactericidas a MENVEO y Menactra 28 días después de la vacunación de sujetos desde 19 hasta 55 años**

Criterio de valoración por serogrupo	Respuesta de anticuerpos bactericidas <sup>a</sup>		Comparación de MENVEO y Menactra	
	MENVEO (IC del 95%)	Menactra (IC del 95%)	MENVEO / Menactra (IC del 95%)	MENVEO menos Menactra (IC del 95%)
<b>A</b>	N=963	N=321		
% de respuesta serológica <sup>b</sup>	67 (64, 70)	68 (63, 73)		-1 (-7, 5) <sup>c</sup>
% > 1:8	69 (66, 72)	71 (65, 76)	-	-2 (-7, 4)
GMT	31 (27, 36)	30 (24, 37)	1.06 (0,82; 1,37)	-
<b>C</b>	N=902	N=300		
% de respuesta serológica <sup>b</sup>	68 (64, 71)	60 (54, 65)		8 (2, 14) <sup>c</sup>
% > 1:8	80 (77, 83)	34 (26, 43)	-	0 (-4, 4)
GMT	50 (39, 65)	41 (30, 55)	1.50 (1.14; 1.97)	-
<b>W-135</b>	N=484	N=292		
% de respuesta serológica <sup>b</sup>	50 (46, 55)	41 (35, 47)		9 (2, 17) <sup>c</sup>
% > 1:8	94 (91, 96)	90 (86, 93)	-	4 (0, 9)
GMT	111 (93, 132)	69 (55, 85)	1.61 (1.24; 2.1)	-
<b>Y</b>	N=503	N=306		

% de respuesta serológica <sup>b</sup>	56 (51, 60)	40 (34, 46)		16 (9, 23) <sup>c</sup>
% > 1:8	79 (76, 83)	70 (65, 75)	-	9 (3, 15)
GMT	44 (37, 52)	21 (17, 26)	2,10 (1.60; 2.75)	-

Identificador Clinicaltrials.gov NCT00450437

<sup>a</sup> Ensayo Bactericida del Suero con fuente exógena de complemento humano (hSBA).

<sup>b</sup> La respuesta serológica se definió como: a) hSBA después de la vacunación > 1: 8 para los sujetos con un hSBA pre-vacunación <1:4; o, b) títulos al menos 4 veces mayores que los del inicio del estudio para sujetos con un hSBA pre-vacunación  $\geq$  1: 4.

<sup>c</sup> Criterio de no inferioridad para el criterio de valoración principal cumplido (el límite inferior del IC del 95 % bilateral > -10% para las diferencias de grupos de vacuna [MENVEO menos Menactra]).

### Estudio de vacunación de refuerzo.

#### **Inmunogenicidad en adolescentes y adultos desde 15 hasta 55 años de edad.**

Para obtener una descripción del diseño del estudio y el número de participantes, consulte la sección 2.7- Reacciones adversas - **Estudios de vacunación de refuerzo.** Los criterios de valoración coprimarios de inmunogenicidad fueron la serorespuesta de hSBA a cada serogrupo 29 días a) después de una vacunación de refuerzo con MENVEO administrada a sujetos que recibieron una dosis previa de MENVEO, y b) después de una vacuna de refuerzo con MENVEO administrada a sujetos que recibieron una dosis previa o MENACTRA. La serorespuesta se definió como: a) hSBA posvacunación  $\geq$ 1: 16 para sujetos con un hSBA basal <1: 4 ob) al menos 4 veces más alto que los títulos basales para sujetos con un hSBA previo a la vacunación  $\geq$ 1: 4. Los criterios de valoración secundarios incluyeron las proporciones de sujetos con hSBA posvacunación  $\geq$ 1: 8, los GMT de hSBA para cada serogrupo y los títulos de anticuerpos contra cada serogrupo 4 a 6 años después de una dosis previa (medidos por los porcentajes de sujetos con títulos de hSBA  $\geq$  1 : 8 y GMT de hSBA antes de la vacunación de refuerzo).

Las tasas de serogrupo de respuesta al día 29 después de una vacunación de refuerzo con MENVEO fueron del 97% para el serogrupo A, el 95% para el serogrupo C, el 96% para el serogrupo W-135 y el 97% para el serogrupo Y, en sujetos que habían recibido una dosis previa de MENVEO ( n = 290). En el día 6, después de una vacuna de refuerzo, las tasas de serorespuesta fueron del 39%, 51%, 50% y 49% para los serogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente, en sujetos que habían recibido una dosis previa de MENVEO.

Los GMT de hSBA fueron 13, 92, 112 y 63 para los serogrupos A, C, W-135 e Y en el día 6, y 210, 1160, 1395 y 1067, respectivamente, para los 4 serogrupos en el día 29 después de una dosis de recuerdo. dosis de MENVEO.

En general, se observaron tasas de serorespuesta y GMT similares para aquellos sujetos que recibieron una vacuna de refuerzo con MENVEO después de una dosis previa de MENACTRA (n = 282).

Antes de la vacunación de refuerzo, el porcentaje de sujetos con títulos de hSBA > 1: 8 para los serogrupos A, C, W-135 e Y fue del 12%, 62%, 76% y 54% para aquellos que recibieron una dosis previa de MENVEO 4 a 6 años antes, y 15%, 54%, 77% y 47% para aquellos que recibieron una dosis previa de MENACTRA 4 a 6 años antes. Los GMT de hSBA para los serogrupos A, C, W-135 e Y antes de la

vacunación de refuerzo fueron 3, 16, 23 y 9 después de una vacunación previa con MENVEO y 3, 11, 23 y 8 después de una vacunación previa con MENACTRA.

### **Inmunogenicidad de las vacunas administradas concomitantemente**

En lactantes de EE.UU. que recibieron MENVEO concomitantemente con las vacunas DTPa-IPV-Hib y PCV7 a los 2, 4 y 6 meses de edad y VHB se administró de acuerdo con las recomendaciones del ACIP, no hubo evidencia de respuesta reducida de anticuerpos a antígenos de pertussis (GMC a toxina de pertussis, hemaglutinina filamentosa, fimbrias, y pertactina), toxoide de la difteria (niveles de anticuerpos  $\geq 0.1$  UI/ml), toxoide tetánico (niveles de anticuerpos  $\geq 0.1$  UI/ml), poliovirus de tipo 1, 2, y 3 (niveles de anticuerpos neutralizantes  $\geq 1:8$  para cada virus), *Haemophilus influenzae* tipo b ( $\geq 0.15\mu\text{g/ml}$  de anticuerpo anti-PRP), hepatitis B (anti-antígeno de superficie de la hepatitis B  $\geq 10$  mUI/ml), o la mayoría de los serotipos de PCV7 (niveles de anticuerpos  $\geq 0.35$  mcg/ml) en relación a la respuesta en lactantes a los que se administró DTPa-IPV-Hib, PCV7 y VHB. Las respuestas inmunes a las vacunas DTPa-IPV-Hib, PCV7 y VHB se evaluaron un mes después de la dosis 3. No se observó interferencia para pertussis en base a proporciones de GMC, o para las otras vacunas administradas en forma concomitante, con la excepción del serotipo neumocócico 6B y 23F, para el cual se sugirió la interferencia después de la dosis 3. No se observó interferencia después de la dosis 4 para estos serotipos.

No hubo evidencia de interferencia en la respuesta inmunitaria a las vacunas MMR y varicela (entre niños inicialmente seronegativos) en términos de porcentajes de niños con anticuerpos antisarampión  $\geq 255$  mUI/ml, antiparotiditis  $\geq 10$  unidades ELISA de anticuerpos, anti-rubéola  $\geq 10$  UI/ml, y antivaricela  $\geq 5$  unidades gp ELISA/ml, administradas a los 12 meses de edad de forma concomitante con MENVEO en relación a estas vacunas administradas solas. Las respuestas inmunitarias a las vacunas MMR y varicela se evaluaron 6 semanas después de la vacunación.

Para niños desde 2 años hasta 10 años, no hay datos disponibles para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de otras vacunas de la infancia cuando se administran de forma concomitante con MENVEO.

Para individuos desde 11 hasta 18 años, el efecto de la administración concomitante de MENVEO con DTPa y VPH se evaluó en un estudio realizado en Costa Rica (véase también la sección 3.1 para los resultados de seguridad de este ensayo). Los sujetos fueron aleatorizados a recibir uno de los siguientes regímenes en el inicio del ensayo: MENVEO más DTPa más VPH (N=540); MENVEO sola (n=541); DTPa sola (N=539). Los sujetos fueron adolescentes sanos desde 11 hasta 18 años (la edad media entre los grupos fue de 13.8 a 13.9 años). Para los antígenos de MENVEO, la proporción (IC del 95%) de individuos que alcanzaron un respuesta serológica de hSBA entre los que recibieron la vacuna MENVEO más DTPa más VPH frente a MENVEO sola, respectivamente, fueron: serogrupo A, 80% (76, 84) frente a 82% (78, 85); serogrupo C, 83% (80, 87) frente a 84% (80, 87); serogrupo W-135, 77% (73, 80) frente a con 81% (77, 84); serogrupo Y, 83% (79, 86) frente a 82% (79, 86). Entre los sujetos que recibieron la vacuna DTPa más MENVEO más VPH, frente a DTPa sola, las proporciones (IC del 95%) de sujetos que alcanzaron un nivel anti-tétanos o antidiftérico  $\geq 1.0$  UI/ml en los dos grupos, respectivamente, fueron 100% (99, 100) frente a 98% (96, 99) y 100% (99, 100) frente a 100% (99, 100). Para los antígenos de pertussis, entre los sujetos que recibieron la vacuna DTPa más MENVEO más VPH, en comparación con DTPa sola, las respuestas, respectivamente, para las GMCs de toxina

anti-pertussis (IC del 95%) fueron 51 (47, 55) frente a 63 (58, 69) Unidades ELISA (UE)/ml, para anti-hemaglutinina filamentosa fueron 342 (310, 376) frente a 511 (464, 563) UE/ml, y para anti-pertactina fueron 819 (727, 923) frente a 1197 (1061, 1350) UE/ml.

Dado que no hay correlatos serológicos establecidos de protección contra pertussis, las implicaciones clínicas de las respuestas menores al antígeno de pertussis son desconocidas.

#### **4. DATOS FARMACÉUTICOS**

##### **4.1. Lista de excipientes**

Fosfato de potasio dihidrógeno

Sacarosa

Cloruro de sodio

Tampón fosfato de sodio:

    Fosfato de sodio dihidrógeno monohidrato

    Fosfato de disódico dihidrógeno

Agua para inyección

##### **4.2 Vida útil**

La fecha de caducidad de la vacuna está indicada en la etiqueta y en el envase.

##### **4.3 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar entre 2° - 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

La vacuna reconstituida debe ser usada inmediatamente, aunque puede conservarse a 25°C o menos hasta por 8 horas.

##### **4.4 Naturaleza y contenido del envase**

Caja de cartón conteniendo 5 viales de vidrio incoloro Tipo I con polvo (componente conjugado liofilizado MenA) + 5 viales de vidrio incoloro Tipo I con solución (componente conjugado líquido MenCWY) para preparar solución inyectable monodosis de 0.5 mL

Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio incoloro Tipo I con polvo (componente conjugado liofilizado MenA) + 1 vial de vidrio incoloro Tipo I con solución (componente conjugado líquido MenCWY) para preparar solución inyectable monodosis de 0.5 mL

##### **4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

Invierta y agite el vial vigorosamente y luego retire 0.5 ml de producto reconstituido. Tenga en cuenta que es normal que quede una pequeña cantidad de líquido en el vial después de la retirada de la dosis.

Después de la reconstitución, la vacuna es una solución transparente, incolora a amarilla clara, libre de partículas extrañas visibles. En el caso de que se observe cualquier partícula extraña 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 haya burbujas de aire en la jeringa antes de inyectar la vacuna.

Después de la reconstitución, el producto debe usarse inmediatamente. Sin embargo, la estabilidad química y física después de la reconstitución se demostró durante 8 horas por debajo de 25 ° C.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

#### **RECOMENDACIONES**

Cualquier aclaración sobre la utilización del producto consultar a su médico o al farmacéutico.

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

**© 2020 Grupo de compañías de GSK o sus licenciantes.**

**Basado en: FDA (Julio 2020) /GDS 10 (29 agosto 2019)**

