

MENACTRA

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

MENACTRA

Vacuna antimeningocócica polisacárida para serogrupos A, C, Y y W-135 conjugada con toxoide diftérico
Solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis de 0.5 ml contiene:

Polisacárido meningocócico (Serogrupo A) (conjugado monovalente) 4 µg
Polisacárido meningocócico (Serogrupo C) (conjugado monovalente) 4 µg
Polisacárido meningocócico (Serogrupo Y) (conjugado monovalente) 4 µg
Polisacárido meningocócico (Serogrupo W-135) (conjugado monovalente) 4 µg
Proteína de toxoide diftérico	48 µg*

Excipientes cs

*La cantidad de toxoide diftérico es aproximada y depende del polisacárido conjugado a la proporción de proteína.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Menactra[®], vacuna antimeningocócica polisacárida para serogrupos A, C, Y y W-135 conjugada con toxoide diftérico está indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135 de *Neisseria meningitidis*. Menactra está aprobada para ser utilizada en personas de 9 meses a 55 años de edad. Menactra no previene la enfermedad por *N meningitidis* serogrupo B.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intramuscular

Preparación para la administración

Menactra es una solución transparente a ligeramente turbia. Los medicamentos parenterales deben ser revisados de forma visual para verificar la presencia de partículas y la decoloración antes de su administración, cuando la solución o el recipiente lo permitan. Si se da algunas de estas condiciones, no debe administrarse la vacuna.

Retire la dosis de 0.5 ml de la vacuna del vial de dosis única usando una aguja y una jeringa estériles.

Dosis y esquema de vacunación

Menactra se administra como dosis única de 0,5 ml mediante inyección intramuscular, preferentemente en la región del deltoides o en la región anterolateral del muslo, según la edad y la masa muscular del individuo.

No administre este producto por vía intravenosa o subcutánea.

Vacunación primaria:

- En niños de 9 a 23 meses de edad, Menactra se administra en una serie de 2 dosis con un intervalo de al menos tres meses entre cada dosis.
- Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una sola dosis de Menactra.

Vacunación de refuerzo:

- Una dosis única de refuerzo puede ser administrada a personas de 15 a 55 años de edad en riesgo

continuo de enfermedad meningocócica, si han transcurrido al menos 4 años desde la dosis anterior.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Reacción alérgica severa (p. ej., anafilaxia) luego de una dosis previa de vacunas que contengan polisacáridos capsulares meningocócicos, toxoide diftérico o proteína CRM₁₉₇, o a cualquier componente de Menactra (Ver Lista de excipientes).

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de Guillain-Barré

Las personas a quienes se les diagnosticó previamente el síndrome de Guillain-Barré (SGB) pueden tener un riesgo mayor de SGB después de recibir Menactra. Para decidir administrar Menactra, deben tenerse en cuenta los posibles riesgos y beneficios.

El SGB se ha reportado en una relación temporal luego de la administración de Menactra. El riesgo de SGB después de la vacuna Menactra se evaluó en un estudio retrospectivo de cohorte post-comercialización [Ver *Experiencia post-comercialización*].

Prevención y control de las reacciones alérgicas provocadas por la vacuna

Antes de la administración, el proveedor de atención médica debe revisar el historial de vacunación para detectar una posible sensibilidad a la vacuna y reacciones adversas relacionadas con la vacunación anterior para poder evaluar los riesgos y beneficios. La epinefrina y otros agentes adecuados que se utilizan para controlar las reacciones alérgicas urgentes deben estar disponibles de forma inmediata en caso de que ocurra una reacción anafiláctica aguda.

Alteración de la inmunocompetencia

Respuesta inmunitaria reducida

Algunos individuos con inmunocompetencia alterada, incluidos algunos individuos que reciben terapia inmunosupresora, pueden tener una menor respuesta inmunitaria a Menactra.

Deficiencia del complemento

Las personas con ciertas deficiencias del complemento y las personas que reciben tratamiento que inhibe la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) están en mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por N meningitidis, incluyendo la enfermedad invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135, incluso si desarrollan anticuerpos después de la vacunación con Menactra. [Ver *Propiedades Farmacológicas*]

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

Es posible que Menactra no proteja a todos los receptores.

Síncope

Se ha informado del síncope (desmayo) después de la vacunación con Menactra. Los procedimientos correspondientes deben estar en el lugar para evitar la lesión por caída y controlar las reacciones sincopales.

Uso pediátrico

Menactra no está aprobada para su uso en lactantes menores de 9 meses de edad. Los datos disponibles muestran que los lactantes que reciben tres dosis de Menactra (a los 2, 4 y 6 meses de edad) presentan una disminución de las respuestas a cada serogrupo de la vacuna meningocócica en comparación con los niños mayores que reciben dos dosis a los 9 y 12 meses de edad.

Uso geriátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Menactra en adultos mayores de 55 años de edad.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Administración concomitante con otras vacunas

Menactra se administró de manera concomitante con la vacuna Typhim Vi[®] [vacuna antitifoidea de polisacárido vi] (antitifoidea) y la vacuna de toxoide tetánico y diftérico adsorbidos, para uso en adultos (Td), en personas de 18 a 55 y de 11 a 17 años de edad, respectivamente. En niños de entre 4 y 6 años de edad, Menactra se coadministró con DAPTACEL, y en niños menores de 2 años de edad, Menactra se administró de manera conjunta con una o más de las siguientes vacunas: vacuna PCV7, MMR, V, MMRV, HepA [Ver *ESTUDIOS CLÍNICOS* y *REACCIONES ADVERSAS*].

Cuando sea necesario administrar Menactra y DAPTACEL en niños de entre 4 y 6 años de edad, deberá darse preferencia a la administración simultánea de las 2 vacunas, o bien a la administración de Menactra previo a la de DAPTACEL. Se ha comprobado que la administración de Menactra un mes después de DAPTACEL reduce las respuestas de anticuerpos meningocócicos frente a Menactra. No existen datos disponibles para evaluar la respuesta inmunitaria a Menactra administrada a niños de menor edad luego de DAPTACEL, como así tampoco de la administración de Menactra a personas de <11 años de edad luego de otras vacunas que contengan toxoide diftérico [Ver *ESTUDIOS CLÍNICOS*].

Las respuestas de anticuerpos neumocócicos a algunos serotipos en PCV7 disminuyeron después de la administración concomitante de Menactra y PCV7 [Administración de Vacunas Concomitante].

No mezcle Menactra con otras vacunas en la misma jeringa. Cuando se administra Menactra de manera concomitante con otras vacunas inyectables, las vacunas deben administrarse con jeringas diferentes y deben aplicarse en lugares separados.

Terapia Inmunosupresora

Los tratamientos inmunodepresores, incluida la radioterapia, los antimetabolitos, los agentes alquilantes, los medicamentos citotóxicos y los corticoesteroides (utilizados en dosis mayores a las fisiológicas) pueden reducir la respuesta inmunológica a las vacunas.

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo en el cual se realiza un monitoreo de los desenlaces de los embarazos producidos en mujeres que estuvieron expuestas a Menactra durante el embarazo. Para enrolamiento o para obtener información sírvase llamar a Sanofi-aventis del Peru al 4114710.

Resumen de riesgos

Todos los embarazos implican un riesgo de alteraciones o malformaciones congénitas, pérdida [de embarazo] u otros desenlaces adversos. En la población general de EEUU, el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y de aborto espontáneo en los embarazos clínicamente confirmados es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. No existen estudios adecuados y bien controlados de la administración de Menactra en mujeres embarazadas en EEUU. Los datos disponibles sugieren que las tasas de defectos de nacimiento importantes y de aborto espontáneo en las mujeres que recibieron Menactra 30 días antes del embarazo o durante el mismo son concordantes con las tasas de base estimadas.

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad para el desarrollo en ratones hembra que recibieron la administración de 0,1 ml (en dosis divididas) de Menactra antes del apareamiento y durante la gestación (una monodosis humana es 0,5 ml). El estudio no reveló evidencia alguna de daño al feto como consecuencia de Menactra [Ver *Datos obtenidos en animales*].

Datos

Datos obtenidos en seres humanos

Existe un registro de embarazos que abarca un lapso de 11 años (2005-2016) y que incluye 222 reportes de casos exposición a Menactra producidos a partir de 30 días antes del embarazo o bien durante cualquier momento del embarazo. De tales informes, 87 casos tenían un desenlace conocido puesto que contaban con datos disponibles sobre el desenlace del embarazo y fueron enrolados en el registro de embarazos antes de que se conocieran tales desenlaces. Los desenlaces entre estos embarazos con seguimiento prospectivo incluyeron 2 defectos de nacimiento importantes y 6 abortos espontáneos.

Datos obtenidos en animales

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad para el desarrollo en ratones hembra. Los animales recibieron 0,1 ml de Menactra (en dosis divididas) en cada uno de los siguientes puntos temporales: 14 días antes del apareamiento, y en los Días 6 y 18 de gestación (una monodosis humana es 0,5 ml). No hubo ningún caso de variaciones o malformaciones fetales relacionadas con la vacuna, y no se observó ningún efecto adverso sobre el desarrollo previo al destete en dicho estudio.

Lactancia

Resumen de riesgos

Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud deben considerarse en forma conjunta con la necesidad clínica de la madre de recibir Menactra y cualquier potencial efecto adverso en el lactante que podría producirse a consecuencia de Menactra. No existen datos disponibles para evaluar los efectos de Menactra sobre el lactante o sobre la producción/ secreción de leche.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han reportado.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones que varían en gran medida, las tasas de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otra vacuna, y posiblemente no reflejen las tasas observados en la práctica.

Niños de 9 a 12 meses de edad

Se evaluó la seguridad de Menactra en cuatro estudios clínicos en los que se incluyeron 3721 participantes que recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños también recibieron una o más vacunas de otro tipo [vacuna viva contra el virus del Sarampión, Paperas, Rubeola y Varicela (MMRV por sus siglas en inglés) o vacuna contra el virus del Sarampión, Paperas, Rubeola (MMR, por sus siglas en inglés) y vacuna atenuada contra el virus de la varicela (V); vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (proteína CRM₁₉₇ diftérica) (PCV7); vacuna contra la hepatitis A (HepA)]. Se incluyó un grupo de control de 997 niños a los 12 meses de edad que recibió dos o más vacunas de la infancia [MMRV (o MMR + V), PCV7, HepA] a esa misma edad [Ver *Administración de vacunas concomitantes*]. El tres por ciento de las personas recibió las vacunas MMR y V, en lugar de MMRV, a los 12 meses de edad.

El estudio primario de seguridad fue un estudio controlado en el que se incluyeron 1256 niños que recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños recibieron las vacunas MMRV (o MMR + V), PCV7, y HepA. Un grupo de control de 522 niños recibió las vacunas MMRV, PCV7, y HepA. De los 1778 niños, el 78% de los participantes (Menactra, N=1056; grupo de control, N=322) se enrolaron en centros de los Estados Unidos (EEUU) y el 22% en un centro chileno (Menactra, N=200; grupo de control, N=200).

Personas de 2 a 55 años de edad

Se evaluó la seguridad de Menactra en ocho estudios clínicos en los que se incluyeron 10057 participantes de 2 a 55 años de edad que recibieron Menactra y 5266 participantes que recibieron Menomune® – A/C/Y/W-135, vacuna polisacárida meningocócica, grupos combinados A, C, Y y W-135. No hubo ninguna diferencia importante en las características demográficas entre los grupos de vacuna. Entre los receptores de Menactra de 2 a 55 años de edad, el 24,0%, 16,2%, 40,4% y 19,4% se encontraban en los grupos de 2 a 10, de 11 a 14, de 15 a 25 y de 26 a 55 años de edad, respectivamente. Entre los receptores de Menomune – A/C/Y/W-135, de 2 a 55 años de edad, el 42,3%, el 9,3%, el 30,0% y el 18,5% se encontraban en los grupos de 2 a 10, de 11 a 14, de 15 a 25 y de 26 a 55 años de edad, respectivamente. Los tres

estudios primarios de seguridad fueron estudios, aleatorizados, con un grupo control activo, en los que se incluyeron participantes de 2 a 10 años de edad (Menactra, N=1713; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.519), de 11 a 18 años de edad (Menactra, N=2270; Menomune – A/C/Y/W-135, N=972) y de 18 a 55 años de edad (Menactra, N=1384; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1170), respectivamente. De los 3232 niños de 2 a 10 años de edad, el 68% de los participantes (Menactra, N=1164; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.031) se enrolaron en los centros de los EEUU, y el 32% (Menactra, N=549; Menomune – A/C/Y/W-135, N=488) de los participantes en un centro chileno. La mediana de las edades en las subpoblaciones chilenas y estadounidenses fue de 5 y 6 años de edad, respectivamente. Todos los adolescentes y los adultos se enrolaron en los centros de los EEUU. Dado que la vía de administración fue diferente para las dos vacunas (Menactra se administró por vía intramuscular, y Menomune – A/C/Y/W-135, se administró por vía subcutánea), el personal del estudio que recopiló los datos de seguridad fue diferente del personal que administró la vacuna.

Estudio de vacunación de refuerzo

En un estudio abierto, realizado en los EEUU, 834 personas fueron incluidas para recibir una dosis única de Menactra de 4 a 6 años después de haber recibido una dosis anterior. La edad promedio de los participantes fue de 17.1 años en el momento de la dosis de refuerzo.

Evaluación de seguridad

Los participantes fueron monitoreados después de cada vacunación durante 20 ó 30 minutos para observar las reacciones inmediatas, dependiendo del estudio. Se registraron las reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección en una tarjeta diario durante 7 días consecutivos después de cada vacunación. Los participantes fueron monitoreados durante 28 días (30 días en el caso de los lactantes y los niños pequeños) para observar los eventos adversos no solicitados y durante 6 meses posteriores a la vacunación para registrar las visitas a una sala de emergencia, las visitas inesperadas a un consultorio médico y los eventos adversos graves (EAG). Se obtuvo información no solicitada sobre los eventos adversos, ya sea mediante una entrevista telefónica o en una visita intermedia a la clínica. Se obtuvo información sobre los eventos adversos que se produjeron en el período de 6 meses posterior a la vacunación mediante una entrevista telefónica preparada de antemano.

Eventos adversos graves en todos los estudios de seguridad

Se reportaron eventos adversos graves durante un período de 6 meses posterior a las vacunaciones en personas de 9 meses a 55 años de edad. En niños que recibieron Menactra a los 9 meses y a los 12 meses de edad, los EAG ocurrieron con una tasa de 2.0% al 2.5%. En participantes que recibieron una o más vacunas de la infancia (sin la administración conjunta de Menactra) a los 12 meses de edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 1.6% al 3.6%, según la cantidad y el tipo de vacunas recibidas. En niños de 2 a 10 años de edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 0.6% luego de Menactra y con una tasa del 0.7% luego de Menomune – A/C/Y/W-135. En adolescentes de 11 a 18 años de edad y adultos de 18 a 55 años de la edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 1,0% luego de Menactra y con una tasa del 1.3% luego de Menomune – A/C/Y/W-135. En adolescentes y adultos, los EAG ocurrieron con una tasa del 1.3% luego de la vacunación de refuerzo con Menactra.

Eventos adversos solicitados en los estudios de seguridad primarios

Las reacciones adversas solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección que se reportaron con mayor frecuencia dentro de los 7 días posteriores a la vacunación en niños de 9 meses a 12 meses de edad (Tabla 1) fueron irritabilidad y dolor a la palpación en el lugar de la inyección.

Las reacciones adversas solicitadas sistémicas y locales que se informaron con mayor frecuencia en niños de los EEUU de 2 a 10 años de edad (Tabla 2) fueron dolor en el lugar de la inyección e irritabilidad. También fueron comunes la diarrea, la somnolencia y la anorexia.

En adolescentes de 11 a 18 años (Tabla 3) y adultos de 18 a 55 años (Tabla 4) las reacciones adversas

solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección se informaron con mayor frecuencia luego de una dosis única fueron dolor en el lugar de la inyección, cefalea y fatiga. A excepción del enrojecimiento en adultos, las reacciones en el lugar de la inyección se informaron con mayor frecuencia luego de la administración de la vacuna Menactra que de la vacuna Menomune – A/C/Y/W-135.

Tabla 1: Porcentaje de Participantes de los EEUU que reportan las reacciones adversas buscadas dentro de los 7 días, luego de la administración de la Vacuna a los 9 meses y 12 meses de edad

Reacción	Menactra a los 9 meses de edad N ^d = 998 - 1002			Menactra + PCV7 ^a + MMRV ^b + HepA ^c a los 12 meses de edad N ^d = 998 - 998			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/ Sitio de la Inyección									
Sensibilidad^e									
Sitio de Menactra	37.4	4.3	0.6	48.5	7.5	1.3	-	-	-
Sitio de PCV7	-	-	-	45.6	9.4	1.6	45.7	8.3	0.3
Sitio de MMRV	-	-	-	38.9	7.1	1.0	43.0	5.2	0.0
Sitio de HepA	-	-	-	43.4	8.7	1.4	40.9	4.6	0.3
Eritema^f									
Sitio de Menactra	30.2	2.5	0.3	30.1	1.3	0.1	-	-	-
Sitio de PCV7	-	-	-	29.4	2.6	0.2	32.6	3.0	0.7
Sitio de MMRV	-	-	-	22.5	0.9	0.3	33.2	5.9	0.0
Sitio de HepA	-	-	-	25.1	1.1	0.0	26.6	0.7	0.0
Hinchazón^f									
Sitio de Menactra	16.8	0.9	0.2	16.2	0.9	0.1	-	-	-
Sitio de PCV7	-	-	-	19.5	1.3	0.4	16.6	1.3	0.7
Sitio de MMRV	-	-	-	12.1	0.4	0.1	14.1	0.3	0.0
Sitio de HepA	-	-	-	16.4	0.7	0.2	13.5	0.0	0.3
Sistémica									
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 de 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 conjugada 7-valente antineumocócica

b MMRV (ProQuad[®]) = Vacuna de sarampión, parotiditis, rubeola y varicela (virus vivos)

c HepA (VAQTA[®]) = Vacuna contra la Hepatitis A, Inactivada

d N = Número de participantes con datos disponibles

e Grado 2: llora y protesta cuando se toca el sitio de la inyección, Grado 3: llora cuando se mueve el miembro inyectado, o el movimiento del miembro inyectado se reduce.

f Grado 2: ≥ 1.0 pulgadas a < 2.0 pulgadas, Grado 3: ≥ 2.0 pulgadas

g Grado 2: requiere que se le preste mayor atención, Grado 3: inconsolable

h Grado 2: 1 a 3 horas, Grado 3: > 3 horas

i Grado 2: no interesado en su entorno o no se levantó para alimentarse/ comer, Grado 3: duerme la mayor parte del tiempo o dificultad para despertarse.

j Grado 2: pierde por completo 1 o 2 comidas /alimentos, Grado 3: se niega a comer ≥ 3 comidas/ alimentos o no quiere más comida/alimento

k Grado 2: 2 a 5 episodios por 24 horas, Grado 3: ≥ 6 episodios por 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 2: Reporte del Porcentaje de Participantes de EEUU de 2 a 10 años de edad con reacciones Adversas buscadas dentro de los 7 días siguientes a la administración de la Vacuna

Reacción	Menactra N ^a = 1156-1157			Menomune – A/C/Y/W – 135 N ^a = 1027		
	Cualquiera	Grado 2	Grado 3	Cualquiera	Grado 2	Grado 3
Local / Sitio 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
Endurecimiento ^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
Sistémica						
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
Erupción cutánea ^j	3.4	-	-	3.0	-	-
Vómito ^k	3.0	0.7	0.3	2.7	0.7	0.6
Convulsiones ^l	0.0	-	-	0.0	-	-

a N= Número total de participantes que reportan al menos una de las reacciones buscadas. La edad promedio de los participantes fue de 6 años en ambos grupos de vacunas.

b Grado 2: interfiere con las actividades normales, Grado 3: incapaz, poco dispuesto a mover el brazo.

c Grado 2: 1.0 – 2.0 pulgadas, Grado 3: > 2.0 pulgadas

d Grado 2: 1 – 3 horas de duración, Grado 3: > 3 horas de duración

e Grado 2: 3 – 4 episodios, Grado 3: ≥ 5 episodios

f Grado 2: interfiere con las actividades normales, Grado 3: incapaz, poco dispuesto a jugar o interactuar con otros.

g Grado 2: se salta 2 comidas, Grado 3: se saltó ≥ 3 comidas

h Grado 2: disminuye el rango de movimiento debido al dolor o incomodidad, Grado 3: incapaz de mover las articulaciones principales por el dolor

i Equivalente oral de temperatura; Grado 2: 38.4 °C a 39.4 °C, Grado 3: ≥ 39.5 °C

j Estos eventos adversos buscados fueron reportados solamente como presentes o ausentes

k Grado 2: 2 episodios, Grado 3: ≥ 3 episodios

Nota: Durante el estudio, los de Grado 1, Grado 2, y Grado 3 se recogieron como Ligero, Moderado y Grave, respectivamente

Tabla 3: Reporte del Porcentaje de Participantes de 11 a 18 años de edad en los que se reportan reacciones Adversas buscadas dentro de los 7 días siguientes a la administración de la Vacuna

Reacción	Menactra N ^a = 2264-2265			Menomune – A/C/Y/W – 135 N ^a = 970		
	Cualquiera	Grado 2	Grado 3	Cualquiera	Grado 2	Grado 3
Local / Sitio de la Inyección						
Dolor ^b	59.2 ^c	12.8 ^c	0.3	28.7	2.6	0.0
Endurecimiento ^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
Sistémica						
Dolor de cabeza ^e	35.6 ^c	9.6 ^c	1.1	29.3	6.5	0.4
Fatiga ^e	30.0 ^c	7.5	1.1 ^c	25.1	6.2	0.2
Malestar ^e	21.9 ^c	5.8 ^c	1.1	16.8	3.4	0.4
Artralgia ^e	17.4 ^c	3.6 ^c	0.4	10.2	2.1	0.1
Diarrea ^f	12.0	1.6	0.3	10.2	1.3	0.0
Anorexia ^g	10.7 ^c	2.0	0.3	7.7	1.1	0.2
Escalofríos ^e	7.0 ^c	1.7 ^c	0.2	3.5	0.4	0.1
Fiebre ^h	5.1 ^c	0.6	0.0	3.0	0.3	0.1
Vómitos ⁱ	1.9	0.4	0.3	1.4	0.5	0.3
Erupción cutánea ^j	1.6	-	-	1.4	-	-
Convulsiones ^j	0.0	-	-	0.0	-	-

^a N= Número de participantes con datos disponibles.

^b Grado 2: interfiere o limita el movimiento usual del brazo, Grado 3: incapaz, sin poder mover el brazo.

^c Denota nivel de significancia $p < 0.05$. Los valores- p se calcularon para cada categoría y severidad usando 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: \geq 5 episodios

^g Grado 2: se salta 2 comidas, Grado 3: se saltó \geq 3 comidas

^h Equivalente oral de temperatura; Grado 2: 38.5 °C a 39.4 °C, Grado 3: \geq 39.5 °C

ⁱ Grado 2: 2 episodios, Grado 3: \geq 3 episodios

^j Estos eventos adversos buscados fueron reportados solamente como presentes o ausentes

Nota: Durante el estudio, los de Grado 1, Grado 2, y Grado 3 se recogieron como Ligero, Moderado y Grave, respectivamente

Tabla 4: Porcentaje de Participantes de 18 a 55 años de edad en los que se reportan reacciones adversas buscadas dentro de los 7 días siguientes a la administración de la Vacuna con Una sola dosis

Reacción	Menactra N ^a = 1371			Menomune – A/C/Y/W – 135 N ^a = 1159		
	Cualquiera	Grado 2	Grado 3	Cualquiera	Grado 2	Grado 3
Local / Sitio de la Inyección						
Dolor ^b	53.9 ^c	11.3 ^c	0.2	48.1	3.3	0.1
Endurecimiento ^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
Sistémica						
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
Erupción cutánea ^j	1.4	-	-	0.8	-	-
Convulsiones ^j	0.0	-	-	0.0	-	-

a N= Número de participantes con datos disponibles.

b Grado 2: interfiere o limita el movimiento usual del brazo, Grado 3: incapaz, sin poder mover el brazo.

c Denota nivel de significancia $p < 0.05$. Los valores-p se calcularon para cada categoría y severidad usando 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: omitido 2 comidas, Grado 3: omitido ≥ 3 comidas.

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

i Temperatura equivalente oral; Grado 2: 39.0 ° C a 39.9°C, Grado 3: ≥ 40.0 °C.

j Estos eventos adversos solicitados fueron reportados como presentes o ausentes solamente.

Nota: Durante el estudio, el Grado 1, el Grado 2 y el Grado 3 fueron recolectados como Leves, Moderados y Graves respectivamente.

Eventos adversos solicitados en un estudio de administración de la vacuna de refuerzo

Para una descripción del diseño y de la cantidad de participantes del estudio, [Ver *Experiencia en estudios clínicos, Estudio de vacunación de refuerzo*]. El lugar de la inyección y las reacciones sistémicas solicitadas con más frecuencia dentro de los 7 días de la administración de la vacuna fueron dolor (60,2%) y mialgia (42,8%), respectivamente. Las tasas generales de las reacciones en el lugar de la inyección solicitadas y de las reacciones sistémicas solicitadas fueron similares a aquellas observadas en adolescentes y adultos luego de una dosis única de la vacuna Menactra. La mayoría de las reacciones solicitadas fueron Grado 1 ó 2 y se resolvieron en el plazo de 3 días.

Eventos adversos en estudios de vacunas concomitantes***Reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con otras vacunas pediátricas***

Para una descripción del diseño y de la cantidad de participantes del estudio, [Ver *Experiencia en estudios clínicos, Administración de vacunas concomitantes*]. En el estudio primario de seguridad, se inscribieron 1378 niños de EEUU para recibir Menactra sola a los 9 meses de edad y Menactra más una o más vacunas de otro tipo 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 administradas habitualmente (vacunas MMRV, PCV7, y HepA) (grupo de control, N=321) a los 12 meses de edad. Los participantes que recibieron Menactra y las vacunas concomitantes, antes mencionadas, a los 12 meses de edad informaron dolor a la palpación, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Menactra y en los lugares de las inyecciones de vacunas concomitantes con frecuencias similares. El dolor a la palpación en el lugar de la inyección fue la reacción más frecuente (48%, 39%, 46%, y 43% en los lugares de Menactra, MMRV, PCV7, y HepA, respectivamente). La irritabilidad fue la reacción sistémica más frecuente, reportada en el 62% de aquellos que recibieron Menactra más las vacunas concomitantes, y el 65% del grupo de control [Ver *Administración de vacunas concomitantes*].

En un estudio clínico aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico, realizado en EEUU, en niños de entre 4 y 6 años de edad, Menactra se administró de la siguiente manera: 30 días después de la administración concomitante de DAPTACEL[®], una vacuna acelular de toxoides diftérico, tetánico y pertúsico adsorbidos (Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed, DTaP), fabricada por Sanofi Pasteur Limited + IPOL[®], vacuna de poliovirus inactivada (Poliovirus Vaccine Inactivated, IPV), fabricada por Sanofi Pasteur SA [Grupo A]; en forma concomitante con DAPTACEL, seguida 30 días después por IPV [Grupo B]; en forma concomitante con IPV, seguida 30 días después por DAPTACEL [Grupo C]. Se registraron las reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección en una tarjeta diario durante 7 días consecutivos después de cada vacunación. Para todos los grupos de estudio, la reacción local solicitada informada con mayor frecuencia en el lugar de la administración de Menactra fue dolor: el 52.2%, 60.9% y 56.0% de los participantes en los Grupos A, B y C, respectivamente. Para todos los grupos del estudio, la reacción sistémica informada con mayor frecuencia tras la administración de Menactra sola o con las respectivas vacunas concomitantes fue mialgia: el 24.2%, 37.3% y 26.7% de los participantes en los Grupos A, B y C, respectivamente. Se produjo fiebre >39,5°C en <1,0% en todos los grupos [Ver *Administración de vacunas concomitantes*].

Reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna de toxoide tetánico y diftérico adsorbidos (Td)

En un estudio clínico, se compararon las tasas de reacciones locales y sistémicas tras la administración de Menactra y la vacuna de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (Td) fabricada por Sanofi Pasteur Inc [Ver *Interacciones medicamentosas y Administración de vacunas concomitantes*].

El dolor en el lugar de la inyección se informó con más frecuencia luego de una vacuna Td que de una vacunación con Menactra (71% frente a 53%). La tasa global de eventos adversos sistémicos fue superior cuando se administraron Menactra y la vacuna Td de manera concomitante que cuando se administró Menactra 28 días después de la vacuna Td (59% frente a 36%). En ambos grupos, las reacciones más frecuentes fueron cefalea (Menactra + vacuna Td, 36%; vacuna Td + placebo, 34%;

Menactra sola, 22%) y fatiga (Menactra + vacuna Td, 32%; vacuna Td + placebo, 29%; Menactra sola, 17%). Se produjo fiebre $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ en $\leq 0,5\%$ de todos los grupos.

Reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna antitifoidea de polisacárido vi

En un estudio clínico, se compararon las tasas de reacciones locales y sistémicas tras la administración de Menactra y Typhim Vi® [vacuna antitifoidea de polisacárido vi] (antitifoidea), producida por Sanofi Pasteur SA [Ver *Interacciones medicamentosas* y *Administración de vacunas concomitantes*] para una descripción de la vacuna administrada en forma concomitante, el diseño del estudio y la cantidad de participantes. Más participantes experimentaron dolor luego de la vacuna antitifoidea que de la vacuna Menactra (antitifoidea + placebo, 76% frente a Menactra + antitifoidea, 47%). La mayoría (del 70% al 77%) de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección para ambos grupos en cualquier lugar de la inyección se informó como reacciones de Grado 1 y se solucionó dentro de los tres días posteriores a la vacunación. En ambos grupos, la reacción general más frecuente fue cefalea (Menactra + antitifoidea, 41%; antitifoidea + placebo, 42%; Menactra sola, 33%) y fatiga (Menactra + antitifoidea, 38%; antitifoidea + placebo, 35%; Menactra sola, 27%). No se informó la presencia de fiebre $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ni convulsiones en ningún grupo.

Experiencia post-comercialización

Además de los reportes en los estudios clínicos, a continuación, se mencionan los reportes voluntarios de eventos adversos a nivel mundial que se recibieron desde la introducción de la Menactra en el mercado. Esta lista incluye eventos graves y/o eventos que se incluyeron en función de la gravedad, la frecuencia de los informes o una posible conexión causal con la Menactra. Debido a que estos eventos fueron informados de manera voluntaria por parte de una población de un tamaño indeterminado, no es posible calcular su frecuencia de un modo fiable o establecer una relación causal con la vacunación.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfadenopatía

Trastornos en el sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia/reacción anafiláctica, sibilancias, dificultad para respirar, hinchazón de las vías respiratorias superiores, urticaria, eritema, prurito, hipotensión

Trastornos en el sistema nervioso

Síndrome de Guillain-Barré, parestesia, síncope vasovagal, mareos, convulsiones, parálisis facial, encefalomielitis diseminada aguda, mielitis transversa

Trastornos en el sistema musculoesquelético y tejido conjuntivo

Mialgia

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración

Grandes reacciones en el lugar de la inyección, inflamación extensa del miembro inyectado (que puede asociarse con eritema, calor, dolor a la palpación o dolor espontáneo en el lugar de la inyección).

Estudio de seguridad post-comercialización

El riesgo de SGB después de recibir Menactra se evaluó en un estudio de cohorte retrospectivo de los EEUU que usó datos de reclamaciones de atención médica de 9578688 personas de 11 a 18 años de edad, de las cuales 1431906 (15%) recibieron Menactra. De los 72 casos de SGB confirmados por la historia clínica, ninguno había recibido Menactra en el término de 42 días antes de la aparición de los síntomas. Otros 129 posibles casos de SGB no pudieron confirmarse o se excluyeron debido a falta de información o a información insuficiente de la historia clínica. En un análisis que tuvo en cuenta los datos faltantes, los cálculos del riesgo atribuible de SGB oscilaron entre 0 y 5 casos adicionales de SGB por cada 1000000 de personas vacunadas, en el término del período de 6 semanas después de la vacunación.

Comunicar a su médico o farmacéutico en caso presente cualquier reacción adversa no descrita en este inserto.

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 directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

No se ha reportado

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**4.1 MECANISMO DE ACCIÓN**

La presencia de anticuerpos meningocócicos anticapsulares bactericidas se ha asociado con la protección frente a la enfermedad meningocócica invasiva. Menactra induce la producción de anticuerpos bactericidas específicos de los polisacáridos capsulares de los serogrupos A, C, Y y W-135.

4.2 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad**

Menactra no ha sido evaluada para determinar su potencial cancerígeno o mutágeno, o para determinar el deterioro de la fertilidad masculina. Un estudio de toxicidad para el desarrollo en animales indicó que Menactra no tuvo efectos sobre la fertilidad femenina en ratones [ver *Embarazo*].

4.3 ESTUDIOS**CLÍNICOS Eficacia**

El ensayo bactericida del suero (Serum Bactericidal Assay, SBA) utilizado para evaluar el suero contenía una fuente exógena de complemento, ya sea humano (SBA-H) o de cría de conejo (Baby Rabbit, BR) (SBA-BR).

La respuesta a la vacuna Menactra administrada a niños de 9 meses a 10 años de edad se evaluó según la proporción de participantes con un valor de anticuerpo SBA-H de 1:8 o mayor, para cada serogrupo. En personas de 11 a 55 años de edad, la respuesta a la vacuna Menactra se evaluó según la proporción de participantes con un aumento de cuatro veces o mayor de los valores de anticuerpo bactericida de referencia para cada serogrupo, según lo midió el SBA-BR. Para personas de 2 a 55 años de edad, la eficacia de la vacuna se dedujo a partir de la demostración de la equivalencia inmunológica con una vacuna polisacárida meningocócica aprobada por los EEUU, la vacuna Menomune – A/C/Y/W-135 según se evaluó con el SBA.

Inmunogenicidad**Inmunogenicidad en Niños de 9 a 12 meses de edad**

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, realizado en los Estados Unidos, niños entre 9 meses y 12 meses de edad recibieron Menactra. La primera dosis de Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de Menactra que se dio sola (N=404) o con MMRV (N=302) o con PCV7 (N=422). Para todos los participantes, se obtuvo suero aproximadamente 30 días después de la última vacunación. No hubo diferencias sustanciales en las características demográficas entre los grupos de vacunas. El rango promedio de edad para la administración de la primera dosis de Menactra fue de 278-279 días de edad.

Tabla 5: Respuestas de anticuerpos bactericidas 30 días después de la segunda dosis de Menactra administrada sola o de manera conjunta con MMRV o PCV7 a los 12 meses de edad

		Vacunas administradas a los 12 meses de edad luego de una dosis de Menactra a los 9 meses de edad					
		Menactra		Menactra + MMRV		Menactra + PCV7	
		(N=272-277) ^b		(N=177-180) ^b		(N=264-267) ^b	
Serogrupo			(95% CI) ^c		(95% CI) ^c		(95% CI) ^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 de suero humano como fuente de complemento exógeno (SBA-H).

b N=Número de participantes con un mínimo de un resultado serológico válido de una muestra de sangre obtenida entre los 30 días y 44 días post vacunación

c 95% CI para las proporciones se calculan sobre la base del método Exacto Clopper-Pearson y una aproximación normal a la del GMT

d Proporción de participantes que alcanzaron el título SBA-H de al menos 1:8 treinta días después de la segunda dosis de Menactra

Se evaluó la administración de Menactra a niños de 12 meses y 15 meses de edad en un estudio en los Estados Unidos. Antes de la primera dosis, 33.3% [n= 16/48] de los participantes tuvo un título SBA-H ≥ 1:8 en el Serogrupo A, y de 0 – 2% [n=0-1 de 50-51] para el Serogrupo C, Y y W-135. Luego de la segunda dosis, los porcentajes de los Participantes con un título SBA-H ≥ 1:8 fueron de 85.2%, Serogrupo A [n= 46/54]; 100%, Serogrupo C [n=54/54]; 96.3%, Serogrupo Y [n=52/54]; 96.2%, Serogrupo W-135 [n=50/52].

Inmunogenicidad en personas de 2 a 55 años de edad

Se evaluó la inmunogenicidad en tres estudios clínicos comparativos, aleatorizados, multicéntricos, en los EE. UU., con un grupo control activo, en los que se incluyeron 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 dosis única de Menactra (N=2.526) o Menomune – A/C/Y/W-135 (N=2.317). Para los grupos de todas las edades estudiados, se obtuvo suero antes y aproximadamente 28 días después de la vacunación. [Los procedimientos de enmascaramiento para las evaluaciones de seguridad se describen en la sección *Reacciones Adversas*]

En cada uno de los estudios, no hubo ninguna diferencia importante en las características demográficas entre los grupos de vacuna, entre los subconjuntos de inmunogenicidad o la población global del estudio. En el estudio realizado en niños de 2 a 10 años de edad, la mediana de edad de los participantes fue de 3 años; el 95% completó el estudio. En el estudio realizado en adolescentes, la mediana de edad para ambos grupos fue de 14 años; el 99% completó el estudio. En el estudio realizado en adultos, la mediana de edad para ambos grupos fue de 24 años; el 94% completó el estudio.

Inmunogenicidad en niños de 2 a 10 años de edad

De los 1408 niños inscritos de 2 a 10 años de edad, las respuestas inmunológicas evaluadas en un

subconjunto de participantes que recibieron Menactra (de 2 a 3 años de edad, N=52; de 4 a 10 años de edad, N=84) y participantes que recibieron Menomune – A/C/Y/W-135 (de 2 a 3 años de edad, N=53; de 4 a 10 años de edad, N=84), que fueron similares para todos los cuatro serogrupos (Tabla 6).

Tabla 6: Comparación de las Respuestas de anticuerpos bactericidas a Menactra y Menomune. A/C/Y/W-135 28 días después de la vacunación para un subgrupo de participantes de 2 a 3 años de edad y de 4 a 10 años de edad

		Edades 2 – 3 años				Edades 4 – 10 años			
		Menactra		Menomune-A/C/Y/W-135		Menactra		Menomune-A/C/Y/W-135	
		N ^b =48-52		N ^b =50-53		N ^b =84		N ^b =84	
Serogrupo			(95% CI) ^c		(95% CI) ^c		(95% CI) ^c		(95% CI) ^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 de suero humano como fuente de complemento exógeno (SBA-H).

b N= Número de participantes del subgrupo con al menos un resultado serológico válido en el Día 0 y Día 28

c Se calculó el 95% CI para Título de la Media Geométrica (GMT) basado en una aproximación a la distribución normal

d Se evaluó la proporción de participantes que alcanzaron el título SBA-H de al menos 1:8 usando un margen de no inferioridad de 10% y una tasa de error Tipo 1 de una entrada de 0.025

En el subgrupo de participantes de 2 a 3 años de edad con títulos indetectables de pre-vacunación (títulos SBA-H < 1:4 en el Día 0), las tasas de seroconversión (definidas como proporciones de participantes con títulos SBA-H ≥ 1:8 en el día 28) fueron similares entre los receptores de Menactra y Menomune – A/C/Y/W-135. Los participantes de Menactra lograron tasas de seroconversión de 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). Las tasas de seroconversión para los receptores de Menomune – A/C/Y/W-135 fueron: 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 indetectables de pre-vacunación (títulos SBA-H <1:4 en el Día 0), las tasas de seroconversión (definidas como las proporciones de participantes con títulos SBA-H ≥ 1:8 en el Día 28) fueron similares entre los que recibieron Menactra y

Menomune-A/C/Y/W-135. Los participantes de Menactra lograron las tasas de seroconversión de 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). Las tasas de seroconversión para los receptores de Menomune – A/C/Y/W-135 fueron: 48%, Serogrupo A (n= 10/21); 38%, Serogrupo C (n= 19/50); 84%, Serogrupo Y (n= 38/45); 68% Serogrupo W-135 (n= 26/38)

Inmunogenicidad en Adolescentes entre 11 y 18 años de edad

Los resultados del ensayo clínico comparativo conducido en 881 adolescentes, entre las edades de 11 a 18 años, mostraron respuestas inmunitarias a Menactra y Menomune – A/C/Y/W-135 que fueron similares para los cuatro serogrupos (Tabla 7).

En los participantes con títulos indetectables de pre-vacunación (títulos de SBA-BR < 1:8 en el Día 0), las tasas de seroconversión (definidas como las proporciones de participantes que alcanzan un alza \geq 4 veces en los títulos de SBA-BR en el Día 28) fueron similares entre los receptores de Menactra y Menomune – A/C/Y/W-135. Los participantes con Menactra lograron tasas de seroconversión de 100%, Serogrupo A (n= 81/81); 99%, Serogrupo C (n= 153/155); 98%, Serogrupo Y (n= 60/61); 98%, Serogrupo W-135 (n=161/164). Las tasas de seroconversión para los receptores de Menomune-A/C/Y/W-135 fueron: 100%, Serogrupo A (n= 93/93); 99%, Serogrupo C (n= 151/152); 100%, Serogrupo Y (n= 47/47); 99%, Serogrupo W-135 (n= 138/139).

Inmunogenicidad en Adultos entre 18 y 55 años de edad

Los resultados del ensayo clínico comparativo, conducido en 2554 adultos entre los 18 y 55 años de edad, mostraron que las respuestas inmunitarias a Menactra y Menomune – A/C/Y/W-135 eran similares para todos los 4 serogrupos (Tabla 7).

Tabla 7: Comparación de las Respuestas de anticuerpos bactericidas a Menactra y Menomune - A/C/Y/W-135, 28 días después de la vacunación para participantes entre los 11 y 18 años de edad y de 18 a 55 años de edad

		Edades entre los 11 a 18 años				Edades entre los 18 a 55 años			
		Menactra		Menomune-A/C/Y/W-135		Menactra		Menomune-A/C/Y/W-135	
		N ^b =423		N ^b =423		N ^b =1280		N ^b =1098	
Serogrupo		(95% CI) ^c		(95% CI) ^c		(95% CI) ^c		(95% CI) ^c	
A	% alza \geq 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	% alza \geq 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	% alza \geq 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	% alza \geq 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 en suero con complemento de conejo bebé (SBA-BR).

^b N= Número de participantes del subgrupo con al menos un resultado serológico válido en el Día 0 y el Día 28.

^c El 95% CI para el Título de la Media Geométrica (GMT) se calculó sobre la base de una aproximación a la distribución normal.

^d Menactra fue no-inferior a Menomune – A/C/Y/W-135. Se evaluó la no-inferioridad mediante la proporción de participantes con un incremento de 4 veces o mayor en título SBA-BR o mayor para los serogrupos de *N meningitidis* A, C, Y, y W-135, usando un margen de 10% de no-inferioridad y una tasa de error Tipo I de una entrada de 0.05.

En participantes con títulos indetectables pre-vacunación (títulos SBA-BR < 1:8 en el Día 0), las tasas de seroconversión (definidas como las proporciones de participantes que alcanzaron un alza \geq 4 veces en títulos SBA-BR para el Día 28), fueron similares entre los que recibieron Menactra y Menomune – A/C/Y/W-135. Los participantes de Menactra lograron tasas de seroconversión de 100%, el Serogrupo A (n= 156/156); 99%, Serogrupo C (n= 343/345); 91%, Serogrupo Y (n= 253/279); 97% Serogrupo W-135 (n= 360/373). Las tasas de seroconversión para los receptores de Menomune – A/C/Y/W-135 fueron 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 luego de la vacunación de refuerzo

Para una descripción del diseño y de la cantidad de participantes del estudio, [Ver *Experiencia en estudios clínicos, Estudio de vacunación de refuerzo*]. Antes de volver a vacunar, el porcentaje de participantes (n=781) con un valor de SBA-H \geq 1:8 fue 64.5%, 44.2%, 38.7%, y 68.5% para los serogrupos A, C, Y, y W-135, respectivamente. Entre el subconjunto de participantes del estudio (n=112) para quienes las respuestas de SBA-H en el día 6 fueron determinadas 86.6%, 91.1%, 94.6%, y 92.0% alcanzaron un aumento de más de cuatro veces el valor de SBA-H para los serogrupos A, C, Y, y W-135, respectivamente. Las proporciones de los participantes (n=781) que alcanzaron un aumento de cuatro veces o más del valor de SBA-H en el día 28 fueron 95.0%, 95.3%, 97.1%, y 96% para los serogrupos A, C, Y, y W-135, respectivamente. Las proporciones de los participantes que alcanzaron un valor de SBA-H \geq 1:8 en el día 28 fueron >99% para cada serogrupo.

Administración de vacunas concomitantes

MMRV (o MMR+V) o PCV7

En un ensayo en los EEUU, con un grupo control activo, 1179 niños recibieron Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños recibieron Menactra de forma concomitante con MMRV (N=616) o MMR+V (N=48) o PCV7 (N=250). Otro grupo de niños de 12 meses de edad recibió MMRV+PCV7 (N=485). Se obtuvo suero aproximadamente 30 días después de las últimas vacunaciones. Las respuestas de anticuerpos frente al sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela en niños que recibieron Menactra y MMRV (o MMR y V) fueron equiparables a las respuestas de anticuerpos correspondientes en niños que recibieron MMRV y PCV7.

Cuando se administró Menactra de manera conjunta con PCV7, los criterios de no-inferioridad para comparaciones de GMC IgG neumocócico (límite superior de dos entradas CI 95% del ratio GMC \leq 2) no se cumplieron para 3 de 7 serotipos (4, 6B, 18C). En un subgrupo de participantes con suero disponible, los datos de GMT del ensayo opsonofagocítico neumocócico fueron consistentes con los datos GMC IgG.

Vacuna Td

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado, 1.021 participantes de 11 a 17 años recibieron la vacuna Td y Menactra de forma concomitante (N=509), o la vacuna Td seguida un mes después por Menactra (N=512). Se obtuvo suero aproximadamente 28 días después de cada respectiva vacunación. Las proporciones de participantes con un aumento de cuatro veces o mayor en el valor de SBA-BR para los serogrupos meningocócicos C, Y y W-135 fue superior cuando se administró Menactra de forma concomitante con la vacuna Td (86% a 96%) que cuando se administró Menactra un mes después de la vacuna Td (65% a 91%). Las respuestas de anticuerpos frente al tétano y la difteria fueron similares en ambos grupos del estudio.

Typhim Vi

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado, 945 participantes de 18 a 55 años recibieron Typhim Vi y Menactra de forma concomitante (N=469), o Typhim Vi seguida un mes después por Menactra (N=476). Se obtuvo suero aproximadamente 28 días después de cada respectiva vacunación. Las respuestas de anticuerpos frente a los componentes de Menactra y de Typhim Vi fueron similares en ambos grupos del estudio.

DAPTACEL e IPV

En un estudio clínico aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico, realizado en EEUU, en niños de entre 4 y 6 años de edad, Menactra fue administrada de la siguiente manera: 30 días después de la administración concomitante de DTaP (DAPTACEL[®], Sanofi Pasteur Limited) + IPV (IPOL[®], Sanofi Pasteur SA) [Grupo A]; en forma concomitante con DAPTACEL seguida 30 días después por IPV [Grupo B]; en forma concomitante con IPV seguida 30 días después por DAPTACEL [Grupo C]. Las muestras de suero se obtuvieron aproximadamente 30 días después de la respectiva vacunación. [Ver *Experiencia en estudios clínicos*].

Cuando Menactra se administró 30 días después de DAPTACEL (e IPV) [Grupo A], se observaron TPG de SBA-H significativamente menores contra todos los 4 serogrupos meningocócicos en comparación con Menactra (e IPV) administrada 30 días antes de DAPTACEL [Grupo C]. Cuando Menactra se administró en forma concomitante con DAPTACEL [Grupo B], los TPG de SBA-H contra los serogrupos meningocócicos A, C y W-135 fueron no inferiores a los observados luego de Menactra (e IPV) [Grupo C]. El criterio de no inferioridad no se cumplió por un escaso margen en el caso del serogrupo meningocócico Y. La no inferioridad de los TPG de SBA-H tras la administración concomitante de Menactra y DAPTACEL en comparación con los TPG observados tras la administración concomitante de Menactra y IPV se confirmaba si el límite superior del IC 95% bilateral de $(GMT_{\text{Grupo C}} \text{ dividido por } GMT_{\text{Grupo B}})$ computado por separado para cada uno de los serogrupos era <2 .

En la Tabla 8 se muestran las respectivas GMT SBA-H y la proporción (%) de participantes del Grupo A, B y C que alcanzaron un título SBA-H $\geq 1: 8$.

Tabla 8: Respuestas de anticuerpos bactericidas 30 días después de administrada Menactra sola o de manera conjunta con DAPTACEL o IPV

	Vacunas administradas en la Visita 1 y 30 días después en la Visita 2
--	---

	Visita 1 Visita 2	Grupo A DAPTACEL + IPV Menactra		Grupo B Menactra + DAPTACEL IPV		Grupo C Menactra + IPV DAPTACEL	
		(N= 250) ^b		(N= 238) ^b		(N= 121) ^b	
Serogrupo			(95% CI) ^c		(95% CI) ^c		(95% CI) ^c
A	% ≥ 1:8 ^d GMT	49.6	(41.0; 58.3)	67.2	(58.4; 75.1)	64.4	(54.4; 73.6)
		6.7	(5.7; 8.0)	10.8	(8.7; 13.3)	10.4	(8.1; 13.3)
C	% ≥ 1:8 ^d GMT	20.3	(13.9; 28.0)	50.4	(41.5; 59.2)	50.5	(40.5; 60.5)
		3.3	(2.7; 3.9)	8.1	(6.3; 10.5)	7.8	(5.8; 10.7)
Y	% ≥ 1:8 ^d GMT	44.2	(35.8; 52.9)	80.2	(72.3; 86.6)	88.5	(80.7; 93.9)
		6.5	(5.1; 8.2)	18.1	(14.2; 22.9)	26.2	(20.0; 34.4)
W-135	% ≥ 1:8 ^d GMT	55.1	(46.4; 63.5)	87.8	(80.9; 92.9)	82.7	(74.0; 89.4)
		8.4	(6.7; 10.6)	22.8	(18.5; 28.1)	21.7	(16.6; 28.4)

^a Ensayo bactericida de suero humano como fuente de complemento exógeno (SBA-H).

^b N= Número total de individuos en la población de estudio por grupo.

^c 95% CI para las proporciones calculadas, tomando como base el método Exacto de Clopper-Pearson y la aproximación normal para las de los GMT.

^d La proporción de participantes que alcanzan un título SBA-H de al menos 1:8, 30 días después de Menactra.

Cuando se administró Menactra de manera conjunta con DAPTACEL, las respuestas de anticuerpos a tres de los antígenos pertúsicos (toxina pertúsica, hemaglutinina filamentosa, y pertactina) (GMC), toxina tetánica (% de participantes con concentraciones de anticuerpos ≥ 1.0 UI/ml), y toxina diftérica (% de participantes con concentraciones de anticuerpos ≥ 1.0 UI/ml), no fueron inferiores a los observados luego de la administración de DAPTACEL y de IPV. Los GMC pertúsicos anti-fimbrias fueron marginalmente menores que cuando se administraron de manera conjunta Menactra y DAPTACEL.

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio (en solución salina fisiológica al 0.85% y fosfato tamponado salino al 0.5M pH 6.8)

Fosfato de sodio, dibásico anhidro ACS (en fosfato tamponado salino al 0.5M pH 6.8)

Fosfato de sodio, monobásico monohidratado cristal USP (en fosfato tamponado salino al 0.5M pH 6.8)

5.2 INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado.

5.3 FECHA DE EXPIRA

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 2°C y

8°C. No congelar.

No debe utilizarse el producto si se expuso a congelación.

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón con 01 o 05 viales de vidrio tipo I incoloro x 0.5mL c/u y caja de cartón que contiene 1 caja de cartón con 01 o 05 viales de vidrio tipo I incoloro x 0.5mL c/u

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

No aplica

INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Antes de la administración de Menactra, el profesional de Salud debe informar al paciente, padre, tutor u otro adulto responsable acerca de los riesgos y beneficios potenciales para el paciente [Ver secciones *Reacciones adversas y Advertencias y Precauciones*]. Se debe indicar a los pacientes, padres o tutores que deben informar cualquier reacción adversa sospechada al profesional de atención médica, quien debe informar estos eventos a Sanofi aventis del Perú S.A.

6 REFERENCIA

FDA, 04.2018, Sanofi Pasteur Inc.
Notificación 2021064291, 27.04.2021

7 REVISION LOCAL

Version 2.0
Fecha de revision: 05/2021