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

Sólo con receta médica

PARA INYECCIÓN INTRAMUSCULAR

INDICACIONES Y USO

Menactra®, la 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.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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.

FORMAS POSOLÓGICAS Y POTENCIAS

Menactra es una solución que se presenta en frascos ampolla monodosis de 0,5 ml. [Consulte **DESCRIPCIÓN** para un listado completo de los componentes.]

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 CRM_{197}, o a cualquier componente de Menactra [consulte **Descripción**].

Enfermedad aguda o febril

Debe postergarse la vacunación en caso de padecer una enfermedad febril o aguda que sea moderada o severa. No obstante, una enfermedad leve con o sin fiebre, como una infección leve de las vías respiratorias superiores, generalmente no es motivo para postergar la vacunación.

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 [consulte **Experiencia post-comercialización, Estudio de seguridad 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.

Trombocitopenia o trastornos hemorrágicos

No se ha evaluado Menactra en personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos. Al igual que con cualquier otra vacuna que se administra por vía intramuscular, debe evaluarse la relación entre los riesgos y beneficios de la vacuna para personas con riesgo de padecer una hemorragia luego de la inyección intramuscular.

Alteración de la inmunocompetencia

- *Disminución de la respuesta inmunológica*

Algunas personas con alteraciones de la inmunocompetencia, incluidas algunas personas que reciben terapia inmunosupresora, pueden presentar una disminución en la respuesta inmunológica a Menactra.

- *Deficiencia del complemento*

Las personas con determinadas deficiencias del complemento y las personas que reciben un tratamiento que inhibe la activación terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) presentan un aumento del riesgo de enfermedades invasivas causadas por *N meningitidis*, incluida la enfermedad invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135, aun si desarrollan anticuerpos luego de la vacunación con Menactra [consulte **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**].

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

Es posible que Menactra no proteja a todos los receptores.

Síncope

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

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 3.721 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 cuádruple vírica sarampión-rubéola-parotiditis-varicela (Measles, Mumps, Rubella and Varicella, MMRV) o vacuna triple vírica sarampión-paroditis-rubéola (Measles, Mumps, and Rubella, MMR) y vacuna atenuada contra el virus de la varicela (V); vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (proteína CRM_{197} 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 [consulte **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 1.256 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 1.778 niños, el 78% de los participantes (Menactra, N=1.056; grupo de control, N=322) se enrolaron en centros de los Estados Unidos (EE. UU.) 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 10.057 participantes de 2 a 55 años de edad que recibieron Menactra y 5.266 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=1.713; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.519), de 11 a 18 años de edad (Menactra, N=2.270; Menomune – A/C/Y/W-135, N=972), y de 18 a 55 años de edad (Menactra, N=1.384; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.170), respectivamente. De los 3.232 niños de 2 a 10 años de edad, el 68% de los participantes (Menactra, N=1.164; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.031) se enrolaron en los centros de los EE. UU., 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 EE. UU. 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 ensayo abierto realizado en los EE. UU., 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 o 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 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 EE. UU. de 2 a 10 años de edad 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 y adultos de 18 a 55 años las reacciones adversas solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección que 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.

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, [consulte **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 o 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, [consulte **Experiencia en estudios clínicos, Administración de vacunas concomitantes**]. En el estudio primario de seguridad, se inscribieron 1.378 niños de EE. UU. 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 a los 12 meses de edad antes mencionadas 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. [Consulte **Administración de vacunas concomitantes.**]

En un estudio clínico aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico, realizado en EE. UU., 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 >39,5ºC en <1,0% en todos los grupos. [Consulte **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. [consulte **Interacciones medicamentosas** y **Administración de vacunas concomitantes** para la descripción del estudio].

El dolor en el lugar de la inyección se informó con más frecuencia luego de una vacuna Td que de una vacuna 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 ≥40,0ºC en ≤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 [consulte **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 ≥40,0ºC 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 el 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 musculo-esquelético 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 EE. UU. que usó datos de reclamaciones de atención médica de 9.578.688 personas de 11 a 18 años de edad, de las cuales 1.431.906 (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 1.000.000 de personas vacunadas, en el término del período de 6 semanas después de la vacunación.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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 toxoides 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, la vacuna Menactra se administró de manera conjunta con una o más de las siguientes vacunas: vacuna PCV7, MMR, V, MMRV, HepA, o haemophilus influenzae tipo b (Hib) [consulte **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 [consulte **ESTUDIOS CLÍNICOS**].

Cuando se administró Menactra en forma concomitante con la PCV, las respuestas de los anticuerpos a 3 de los 7 serotipos de la PCV y al serogrupo W-135 de Menactra no cumplieron con los criterios de no inferioridad. Dado las altas tasas de respuesta de los anticuerpos a todos los serotipos de la PCV mediante una evaluación con el método ELISA u OPA, y teniendo en cuenta que >81% de los sujetos alcanzaron valores de anticuerpos de SBA-HC ≥1:8 para los 4 serogrupos de Menactra, es poco probable que se produzca algún impacto en la eficacia clínica de cualquiera de estas vacunas cuando se administran de manera concomitante [consulte **ESTUDIOS CLÍNICOS: Administración de vacunas concomitantes**].

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.

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.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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 sobre el registro, sírvase enviar un correo electrónico a SanofiPasteurPharmaco@sanofi.com o llame a Sanofi Pasteur al 1-800-822-2463.

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 EE. UU., 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 EE. UU. 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 [consulte *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.

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.

DESCRIPCIÓN

Menactra es una vacuna estéril, para la administración por vía intramuscular, que contiene antígenos de polisacáridos capsulares del serogrupo A, C, Y y W-135 de *N meningitidis* conjugados de manera individual con la proteína del toxoide diftérico. Las cepas A, C, Y y W-135 de *N meningitidis* se cultivan en agar Mueller Hinton y en medios Watson Scherp que contienen ácido casamino. Los polisacáridos se extraen de las células de *N meningitidis* y se purifican mediante centrifugación, precipitación con detergente, precipitación con alcohol, extracción con disolventes y diafiltración. A fin de preparar los polisacáridos para su conjugación, se les despolimeriza, derivatiza y purifica mediante diafiltración. La toxina diftérica es un derivado del *Corynebacterium diphtheriae* que crece en un medio de cultivo modificado que contiene caseína hidrolizada y se desintoxica utilizando formaldehído. La proteína del toxoide diftérico se purifica mediante diafiltración y fraccionamiento con sulfato de amonio. Los polisacáridos derivatizados se unen de forma covalente con el toxoide diftérico y se purifican mediante diafiltración en serie. Los cuatro componentes meningocócicos, presentes como glucoconjugados individuales específicos del serogrupo, componen la vacuna formulada final. Durante la elaboración, no se agrega ningún conservante o adyuvante. Cada dosis de 0,5 ml puede contener cantidades residuales de formaldehído de menos de 2,66 mcg (0,000532%), por cálculo. La potencia de Menactra se determina al cuantificar la cantidad de cada antígeno polisacárido que se conjuga con la proteína del toxoide diftérico y la cantidad de polisacárido no conjugado presente.

Menactra se elabora en forma de líquido estéril, de aspecto transparente a levemente turbio. Cada dosis de 0,5 ml de la vacuna se formula en solución isotónica de cloruro de sodio amortiguada con fosfato de sodio para que contenga 4 mcg de polisacáridos A, C, Y y W-135 meningocócicos conjugados con aproximadamente 48 mcg de proteína portadora de toxoide diftérico.

Ningún componente del frasco ámpula contiene látex.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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.

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**].

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 EE. UU., la vacuna Menomune – A/C/Y/W-135 según se evaluó con el SBA.

Inmunogenicidad

Inmunogenicidad en niños de 9 a 23 meses de edad

En un estudio aleatorizado, multicéntrico, en los EE. UU., los niños recibieron Menactra a los 9 meses y 12 meses de edad. La primera dosis de Menactra se administró sola, seguida de una segunda dosis de la vacuna Menactra administrada sola (N=404), o con la vacuna 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 ninguna diferencia importante en las características demográficas entre los grupos de vacuna. El rango de mediana edad para la administración de la primera dosis de Menactra fue aproximadamente a los 9 meses de edad. En el estudio de inmunogenicidad primaria, los niños recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad, la mayoría de los participantes en grupos que recibieron la segunda dosis de Menactra sola o con vacunas pediátricas concomitantes alcanzaron valores de SBA-HC ≥1:8 para todos los serogrupos. Los grupos que recibieron la segunda dosis de Menactra sola, tenían ≥91% de sujetos que alcanzaron un valor de SBA-HC ≥1:8 para los serogrupos A, C, e Y y ≥86% para el serogrupo W-135. Cuando se administró la segunda dosis de Menactra de forma concomitante con MMRV [o MMRV+Hib] o con la PCV, los porcentajes de sujetos con valores de SBA-HC ≥1:8 fueron altos (>90% para los serogrupos A, C, e Y y >81% para el serogrupo W-135). Los valores de los títulos promedios geométricos (TPG) del SBA-HC fueron altos para todos los serogrupos.

Se realizó un estudio adicional que evaluó la respuesta a 2 dosis de Menactra administradas ya sea a los 9 y 15 meses o a los 12 y 15 meses de edad. Luego de la segunda dosis de Menactra en el grupo de 9 a 15 meses de edad, los porcentajes de participantes con un valor de hSBA ≥1:8 fueron altos para todos los serogrupos (>96% para C, Y y W-135 y >85,2% para el serogrupo A). Se observaron respuestas similares en el grupo de 12 a 15 meses de edad. Los porcentajes de participantes con un valor de hSBA ≥1:8 fueron los siguientes: 85,2% para el serogrupo A; 100,0% para el serogrupo C y >96% para los serogrupos Y y W-135.

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 1.408 niños inscritos de 2 a 10 años de edad, las respuestas inmunológicas evaluadas por el hSBA 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), los porcentajes de sujetos con un valor ≥1:8 fueron constantemente más altos en el grupo de Menactra para los cuatro serogrupos.

En el subconjunto evaluado de participantes de 2 a 3 años de edad, el porcentaje de participantes con un valor del hSBA ≥1:8 en el día 28 fue del 73%, serogrupo A; 63%, serogrupo C; 88%, serogrupo Y; 63%, serogrupo W-135 en el grupo de Menactra y 64%, serogrupo A; 38%, serogrupo C; 73%, serogrupo Y; y 33%, serogrupo W-135 en el grupo de Menomune – A/C/Y/W-135.

El subconjunto evaluado de participantes de 4 a 10 años de edad, el porcentaje de participantes con un valor del hSBA ≥1:8 en el día 28 fue del 81%, serogrupo A; 79%, serogrupo C; 99%, serogrupo Y; 85%, serogrupo W-135 en el grupo de Menactra y 55%, serogrupo A; 48%, serogrupo C; 92%, serogrupo Y; y 79%, serogrupo W-135 en el grupo de Menomune – A/C/Y/W-135.

Inmunogenicidad en adolescentes de 11 a 18 años de edad

Los resultados del estudio clínico comparativo realizado en 881 adolescentes (de 11 a 18 años de edad) demostraron que las respuestas inmunológicas con respecto a Menactra y a Menomune – A/C/Y/W-135 fueron similares para los cuatro serogrupos.

El porcentaje de participantes con un valor de SBA-BR con un aumento cuatro veces o mayor respecto del valor de referencia fue del 93%, serogrupo A; 92%, serogrupo C; 82%, serogrupo Y; 97%, serogrupo W-135 en el grupo de Menactra y 92%, serogrupo A; 89%, serogrupo C; 80%, serogrupo Y; y 95%, serogrupo W-135 en el grupo Menomune – A/C/Y/W-135.

En participantes con valores anteriores a la vacunación imperceptibles (es decir, menos de 1:8 en el día 0), las tasas de seroconversión (definidos como un aumento cuatro veces o mayor en el día 28 en los valores del SBA-BR) fueron similares entre los que recibieron Menactra y Menomune – A/C/Y/W-135. Los participantes que recibieron Menactra alcanzaron tasas de seroconversión de: 100%, serogrupo A; 99%, serogrupo C; 98%, serogrupo Y; 98%, serogrupo W-135. Las tasas de seroconversión para los receptores de Menomune – A/C/Y/W-135 fueron: 100%, serogrupo A; 99%, serogrupo C; 100%, serogrupo Y; 99%, serogrupo W-135.

Inmunogenicidad en adultos de 18 a 55 años de edad

Los resultados del estudio clínico comparativo realizado en 2.554 adultos de 18 a 55 años de edad demostraron que las respuestas inmunológicas con respecto a Menactra y a Menomune – A/C/Y/W-135 fueron similares para los cuatro serogrupos.

El porcentaje de participantes con un valor de SBA-BR con un aumento cuatro veces o mayor respecto del valor de referencia fue del 81%, serogrupo A; 89%, serogrupo C; 74%, serogrupo Y; 89%, serogrupo W-135 en el grupo de Menactra y 85%, serogrupo A; 90%, serogrupo C; 79%, serogrupo Y; y 94%, serogrupo W-135 en el grupo de Menomune – A/C/Y/W-135.

En participantes con valores anteriores a la vacunación imperceptibles (es decir, menos de 1:8 en el día 0), las tasas de seroconversión (definidos como un aumento cuatro veces o mayor en el día 28 en los valores del SBA-BR) fueron similares entre los que recibieron Menactra y Menomune – A/C/Y/W-135. Los participantes que recibieron Menactra alcanzaron tasas de seroconversión de: 100%, serogrupo A; 99%, serogrupo C; 91%, serogrupo Y; y 97%, serogrupo W-135. Las tasas de seroconversión para los receptores de Menomune – A/C/Y/W-135 fueron: 99%, serogrupo A; 98%, serogrupo C; 97%, serogrupo Y; y 99%, serogrupo W-135.

Inmunogenicidad en adolescentes y adultos luego de la vacunación de refuerzo

Para una descripción del diseño y de la cantidad de participantes del estudio, [consulte **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 ≥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 quiénes 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 ≥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 EE. UU., con un grupo control activo, 1.179 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 forma concomitante con la PCV7, no se alcanzaron los criterios de no inferioridad para comparaciones de la media geométrica de las concentraciones (Geometric Mean Concentration, GMC) de inmunoglobulina G (IgG) contra el neumococo (límite superior del intervalo de confianza [IC] bilateral del 95% de la proporción de GMC ≤2) para 3 de 7 serotipos (4, 6B, 18C). En un subconjunto de participantes con suero disponible, los datos del valor de TPG del ensayo de la actividad opsonofagocítica contra el neumococo fueron coherentes con los datos de la GMC de 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 EE. UU., 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. [Consulte **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 ($GMT_{Grupo\ C}$ divido por $GMT_{Grupo\ B}$) computado por separado para cada uno de los serogrupos era <2.

Cuando Menactra se administró en forma concomitante con DAPTACEL, las respuestas de anticuerpos frente a los tres antígenos pertúsicos (toxina pertúsica, hemaglutinina filamentosa y pertactina) (TPG), toxina tetánica (% de participantes con concentraciones de anticuerpo ≥1,0 UI/ml) y toxina diftérica (% de participantes con concentraciones de anticuerpos ≥1,0 UI/ml) no fueron inferiores a las observadas luego de DAPTACEL e IPV. Los TPG de anti-fimbrias pertúsicas fueron levemente inferiores cuando Menactra y DAPTACEL se administraron en forma concomitante.

PRESENTACIÓN

Frasco ampolla monodosis, 0,5 ml. Suministrado como un paquete con 5 frascos ampollas.
Frasco ampolla monodosis, 0,5 ml. Suministrado como un paquete con 1 frasco ampolla.

ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Conservar el producto a una temperatura entre 35 y 46°F (entre 2° y 8°C). NO CONGELAR. No debe utilizarse el producto si se expuso a congelación. No utilizar el producto después de la fecha de vencimiento.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Antes de la administración de Menactra, el profesional de atención médica debe informar al paciente, padre, tutor u otro adulto responsable acerca de los riesgos y beneficios potenciales para el paciente [consulte **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 Pasteur Inc.

MENACTRA® es una marca comercial registrada de Sanofi, sus afiliadas y subsidiarias.

Información del producto en junio de 2018.

Fabricado por:
Sanofi Pasteur Inc.
Swiftwater PA 18370 EE. UU.